

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Farmacología



TESIS DOCTORAL

**Efecto anestésico en el dispositivo de asistencia mecánica circulatoria:
anestesia intravenosa frente a anestesia inhalatoria.
Estudio experimental**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Paloma Morillas Sendín

Directores

**María Begoña Quintana Villamandos
María Jesús Delgado Martos
Emilio Delgado Baeza**

Madrid, 2016

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología



**Efecto anestésico en el dispositivo
de asistencia mecánica circulatoria:
anestesia intravenosa frente a anestesia inhalatoria.
Estudio experimental**

TESIS DOCTORAL

Paloma Morillas Sendín

MADRID, 2015

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología



**Efecto anestésico en el dispositivo
de asistencia mecánica circulatoria:
anestesia intravenosa frente a anestesia inhalatoria.
Estudio experimental**

TESIS DOCTORAL

Paloma Morillas Sendín

MADRID, 2015

Directores:

Dra. María Begoña Quintana Villamandos

Dra. María Jesús Delgado Martos

Dr. Emilio Delgado Baeza



M^a BEGOÑA QUINTANA VILLAMANDOS, Profesor Asociado del Departamento de Farmacología Facultad de Medicina de la UCM, Médico Adjunto del Departamento de Anestesiología y Reanimación del HGUGM y Miembro del Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, **M^a JESÚS DELGADO MARTOS**, Profesor Titular de la Universidad Francisco de Vitoria de Madrid, Doctor en Ciencias Biológicas y Miembro del Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón y **EMILIO DELGADO BAEZA**, Doctor en Medicina y Cirugía y Miembro del Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado: “EFECTO ANESTÉSICO EN EL DISPOSITIVO DE ASISTENCIA MECÁNICA CIRCULATORIA: ANESTESIA INTRAVENOSA FRENTE A ANESTESIA INHALATORIA. ESTUDIO EXPERIMENTAL”, presentado por D^a Paloma Morillas Sendín, ha sido realizado bajo nuestra dirección y consideramos que reúne las condiciones para ser leído y defendido como TESIS DOCTORAL en la Universidad Complutense de Madrid.

Y para que conste a efectos académicos, expedimos el presente informe en Madrid, a veintidós de Septiembre de dos mil quince.

M^a Begoña Quintana

M^a Jesús Delgado

Emilio Delgado

A mis padres

"Procuremos agradar e instruir; nunca asombrar."

Santiago Ramón y Cajal

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más cariñoso agradecimiento,

A la Prof. Begoña Quintana Villamandos por ser el alma del proyecto, por su confianza en mí para realizar este trabajo junto con su permanente e inmensa dedicación.

A la Prof. María Jesús Delgado Martos, por su inestimable ayuda técnica y soporte.

Al Prof. Emilio Delgado Baeza, por una vida dedicada a la investigación y por su intenso afán por transmitir sus conocimientos.

Al Prof. Juan Francisco del Cañizo, investigador, docente e inventor de dispositivos de asistencia mecánica circulatoria, por transmitir motivación e ilusión en esta línea de investigación.

A mis compañeros de investigación, adjuntos y residentes del Servicio de Anestesiología y del de Cirugía Cardíaca, a los miembros del Departamento de Cirugía Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, sin los cuales este trabajo no hubiera sido posible.

A mis amigos, que han estado apoyándome en los momentos más difíciles y decisivos.

A mis padres por su constante estímulo y fuerza para enfrentarme a los proyectos, a mis abuelos por sus buenos consejos, y a mis hermanos Ignacio y Cristina.

A Luciano, por su paciencia y apoyo, por el tiempo que me ha concedido. Sin su apoyo este trabajo nunca se hubiera escrito.

A todos, muchas gracias.

LISTA DE ABREVIATURAS

AAs: Momento antes de iniciar la asistencia.

Abs: Absorbancia.

ACC/AHA: Colegio Americano de Cardiología y Asociación de Cardiología Americana.

ALT: Alanina aminotransferasa.

AST: Aspartato aminotransferasa.

AMC: Asistencia mecánica circulatoria.

AP 30': Momento transcurridos 30 minutos de asistencia parcial de AMC.

AVM: Asistencia ventricular mecánica.

C3a: Complemento C3 activado.

CAM: Concentración alveolar mínima.

CAP: Catéter de arteria pulmonar o Swan-Ganz.

CO: Monóxido de carbono.

DAV: Dispositivo de asistencia ventricular.

ECMO: Oxigenador de membrana extracorpórea.

eNOS: Óxido nítrico sintasa endotelial.

F_A: Fracción alveolar.

FA: Fosfatasa alcalina.

FC: Frecuencia cardíaca.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

F_I: Fracción inspiratoria.

Fig.: Figura

FSC: Flujo sanguíneo cerebral

FSCr: Flujo sanguíneo cerebral regional

GC: Gasto cardíaco.

GGT: gamma-guamil-transpeptidasa.

Hb: Hemoglobina.

Hcto: Hematocrito.

Hsp: Heat shock protein (proteína de choque térmico).

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

IC: Insuficiencia cardiaca.

Ic: Índice cardiaco.

IL: Interleukinas.

im: Intramuscular.

iNOS: Óxido nítrico sintasa inducible.

IRVS: Índice de resistencias vasculares sistémicas.

ITSVD: Índice de trabajo sistólico del ventrículo derecho.

ITSVI: Índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo.

iv: intravenoso.

IVS: Índice de volumen sistólico.

LDH: lactato deshidrogenasa.

LPO: Lipoperoxidasa.

LVAD: Dispositivo de asistencia mecánica de ventrículo izquierdo.

MDA: Malondihaldeído.

ME: Microesferas.

MPO: Mieloperoxidasa.

NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato.

nNOS: Óxido nítrico sintasa neuronal.

NO: Óxido nítrico.

NOS: Óxido nítrico sintasa o sintetasa.

PA: Presión arterial.

PaCO₂: Presión arterial de dióxido de carbono.

PAD: Presión arterial diastólica.

PAm: Presión arterial media.

PaO₂: Presión arterial de oxígeno.

PAP: Presión arteria pulmonar.

PAPD: Presión arterial pulmonar diastólica.

PAPm: Presión arterial pulmonar media.

PAPS: Presión arterial pulmonar sistólica.

PAS: Presión arterial sistólica.

PCP: Presión capilar pulmonar.

PCR: Proteína C-reactiva.

PIC: Presión intracraneal.

PNC: Péptido natriurético cerebral.

PROP: Grupo propofol.

PVC: Presión venosa central.

Qp: Flujo sanguíneo pulmonar.

Qs: Flujo sanguíneo sistémico.

RCV: Resistencia cerebrovascular.

RCV: Resistencia cerebrovascular.

RCVr: Resistencia cerebrovascular regional.

RD: Real Decreto.

RLO: Radicales libres de oxígeno.

rMTT o TMTTr: Tránsito cerebral vascular regional.

RNS: Especies reactivas de nitrógeno.

ROS: Especies reactivas de oxígeno.

RVP: Resistencias vasculares pulmonares.

RVS: Resistencias vasculares sistémicas.

SEM: Error estándar de la media.

SEVO: Grupo Sevoflurano.

SvO₂: Saturación venosa de oxígeno.

T^a: Temperatura.

TMTr o rMTT: Tránsito cerebral vascular regional.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

UCI: Unidad cuidados intensivos.

VI: Ventrículo izquierdo.

VS: Volumen sistólico.

VSC: Volumen sistólico cerebral.

VSCr: Volumen sistólico cerebral regional

ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN Y ABSTRACT	14
 1.- INTRODUCCIÓN	 28
<u>1.1 FÁRMACOS ANESTÉSICOS: PROPOFOL Y SEVOFLURANO</u>	29
1.1.1 Propiedades	29
1.1.2 Fármacos hipnóticos y cirugía cardiovascular	37
1.1.3 Efecto de los anestésicos sobre el flujo de los órganos	41
1.1.4 Efecto de los anestésicos sobre los biomarcadores de respuesta inflamatoria y óxido nítrico	41
<u>1.2 ASISTENCIA MECÁNICA CIRCULATORIA</u>	44
1.2.1 Concepto de asistencia mecánica circulatoria	44
1.2.2 Clasificación y principales dispositivos	51
1.2.3 Asistencia mecánica circulatoria parcial y total	60
1.2.4 Asistencia mecánica circulatoria y flujo de los órganos	61
1.2.5 Asistencia mecánica circulatoria y respuesta inflamatoria	62
<u>1.3 JUSTIFICACIÓN</u>	71
 2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	 73
2.1 HIPÓTESIS	74
2.2 OBJETIVOS	74
2.3 PLANTEAMIENTO	75

3.- MATERIAL Y MÉTODO	77
<u>3.1 MATERIAL</u>	78
3.1.1- Animal de experimentación	78
3.1.2- Quirófano e instalaciones	79
3.1.3- Material anestésico	80
3.1.4- Dispositivo de asistencia ventricular: Bomba Biomédicus	82
3.1.5- Marcadores del flujo de los órganos	87
3.1.6- Marcadores de respuesta inflamatoria	90
3.1.7- Marcador de estrés oxidativo	90
<u>3.2 MÉTODO</u>	91
3.2.1- Tipo de estudio	91
3.2.2- Método anestésico	91
3.2.3- Método quirúrgico	93
3.2.4- Método del estudio del flujo de los órganos	97
3.2.5- Método del estudio de marcadores de daño tisular	103
3.2.6- Método del estudio de respuesta inflamatoria	104
3.2.7- Método del estudio de estrés oxidativo	106
3.2.8- Desarrollo de las experiencias	107
3.2.9- Método estadístico	108

4.- RESULTADOS	111
4.1 Efecto del propofol y sevoflurano sobre las variables hemodinámicas	113
4.2 Efecto del propofol y sevoflurano sobre las variables de la gasometría arterial y hematológicas	117
4.3 Efecto del propofol y sevoflurano sobre las variables bioquímicas: marcadores de daño tisular	119
4.4 Efecto del propofol y sevoflurano sobre la respuesta inflamatoria y estrés oxidativo	121
4.5 Efecto del propofol y sevoflurano sobre las microesferas	122
 5.- DISCUSIÓN	 132
 6.- CONCLUSIONES	 147
 7.- BIBLIOGRAFÍA	 149
 8.- ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	 187
 9.- ANEXO	 192

RESUMEN y ABSTRACT

Introducción: Los dispositivos de asistencia mecánica circulatoria (AMC) son una opción terapéutica prometedora para los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. Pueden actuar como puente al trasplante, como terapia de destino para los pacientes con contraindicaciones para el trasplante, o como un puente hacia un futuro de recuperación. En las últimas décadas, las AMC se han utilizado cada vez más en los pacientes con insuficiencia cardíaca terminal, ya que el trasplante cardíaco está limitado por una falta de donantes. El principal objetivo de una AMC es mantener la perfusión de los órganos vitales. Para mejorar la salida clínica de la AMC, es necesario optimizar las condiciones perioperatorias (AMC de flujo continuo, monitores hemodinámicos, y los fármacos anestésicos) en la implantación de estos dispositivos. Aunque varios estudios muestran los efectos de la AMC en el flujo de los órganos (corazón, cerebro, hígado y riñón), el efecto de los anestésicos en el flujo de los órganos en pacientes con una AMC no ha sido analizado hasta la fecha.

Hipótesis y Objetivos: Dados los efectos beneficiosos de los anestésicos volátiles (sevoflurano) en comparación con la anestesia intravenosa (propofol) sobre el flujo de los órganos durante la cirugía cardiovascular, la hipótesis que planteamos en este trabajo es que el sevoflurano, en comparación con el propofol, podría aumentar el flujo sanguíneo de los órganos en pacientes con una AMC izquierda. El objetivo principal de este estudio fue evaluar el efecto del sevoflurano y propofol en el flujo de los órganos en un dispositivo de AMC de flujo continuo. Los objetivos

secundarios fueron el estudio de los efectos del sevoflurano y del propofol en los parámetros hemodinámicos, gasométricos y hematológicos, en los marcadores plasmáticos de daño tisular, y en los marcadores plasmáticos de respuesta inflamatoria y estrés oxidativo en un dispositivo de AMC de flujo continuo.

Material y Método: Diez cerdos fueron divididos en 2 grupos (5 por grupo) de acuerdo con la anestesia recibida (sevoflurano o propofol). Se implantó una bomba centrífuga Biomédicus. El flujo sanguíneo de los órganos (medido mediante el método de microesferas de colores), los marcadores de lesión tisular, respuesta inflamatoria y la regulación redox, las variables de la gasometría arterial, hematológicas y hemodinámicas fueron evaluados al inicio del estudio (antes del clampaje lateral de la aorta), antes de asistencia (bomba AMC apagada) y tras 30 minutos de la asistencia parcial.

Resultados: El flujo sanguíneo fue significativamente mayor en el cerebro, corazón, e hígado después de 30 minutos de asistencia parcial en el grupo sevoflurano, aunque no se registraron diferencias significativas en los pulmones, los riñones o el intestino. Los niveles séricos de alanina aminotransferasa y bilirrubina total fueron significativamente más altos después de 30 minutos de asistencia parcial en el grupo propofol, aunque no se detectaron diferencias significativas entre los grupos en otros parámetros de la función hepática, ni renal. Los parámetros hemodinámicos fueron similares en

ambos grupos. No se encontraron diferencias significativas en los parámetros hematológicos y análisis de gases en sangre, en las variables de regulación inflamatorias y redox (proteína de choque térmico 70, C3a, factor de necrosis tumoral, óxido nítrico).

Discusión: En este trabajo hemos tratado de dilucidar la importancia de la optimización de los fármacos anestésicos (propofol versus sevoflurano) en los dispositivos de AMC, y proponer el protocolo más óptimo en cuanto al flujo de los órganos, la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo. Consideramos necesario este estudio ya que en la práctica clínica habitual durante las cirugías en las que se lleva a cabo el implante de los dispositivos de AMC, el mantenimiento anestésico se realiza con estos fármacos (sevoflurano, propofol) y posteriormente, los pacientes pueden permanecer sedados en las unidades de cuidados especiales a la espera de un corazón, o a la espera de la recuperación del ventrículo nativo.

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias en las variables hemodinámicas entre los dos grupos (sevoflurano y propofol) en AMC, sin embargo en la literatura encontramos estudios que muestran la disminución en la presión arterial y en la frecuencia cardiaca asociada al propofol en la inducción anestésica.

Se han realizado diferentes estudios para evaluar los efectos de los fármacos anestésicos sobre el metabolismo y el flujo sanguíneo en el cerebro. Los resultados son, sin embargo, en parte contradictorios. En nuestro trabajo el

sevoflurano mostró un mayor flujo sanguíneo cerebral que el propofol tras la implantación de una AMC. Este aumento podría deberse a la vasodilatación cerebral producida por los anestésicos volátiles, no observada con el propofol. De hecho, el propofol produce vasoconstricción cerebral indirectamente al disminuir el metabolismo cerebral y disminuye la presión intracraneal en modelos animales. El sevoflurano tiene un efecto vasodilatador intrínseco dosis-dependiente sin aumentar la presión intracraneal. Las complicaciones neurológicas en los pacientes portadores de AMC están asociadas a una alta morbilidad y mortalidad, siendo su incidencia entre el 2% y el 48%. El tromboembolismo y el accidente cerebro vascular hemorrágico son las complicaciones neurológicas más frecuentes, siendo la isquemia cerebral por hipoperfusión y el embolismo séptico y aéreo menos frecuentes. El mayor flujo sanguíneo cerebral con el sevoflurano observado en nuestro estudio podría sugerir su indicación en pacientes con AMC, ya que la isquemia cerebral causada por baja perfusión es una complicación neurológica asociada a estos dispositivos.

En nuestro trabajo, el sevoflurano mostró un mayor flujo sanguíneo en el corazón que el propofol tras la implantación de una AMC. El sevoflurano y el propofol son fármacos empleados en la práctica clínica habitual en la cirugía cardíaca. En la literatura encontramos trabajos que muestran el efecto cardioprotector del sevoflurano en la cirugía cardíaca en humanos. Los anestésicos volátiles han demostrado directa o indirectamente mejorar el preconditionamiento isquémico, lo que resulta en la cardioprotección frente al infarto de miocardio y disfunción miocárdica irreversible. El propofol también ha demostrado cierto efecto cardioprotector en corazones aislados de rata,

disminuyendo la lesión por isquemia-reperfusión (mejorando la función cardíaca y el flujo coronario) mediante un aumento de la óxido nítrico sintasa y la producción de óxido nítrico. En nuestro trabajo los niveles de óxido nítrico en plasma fueron similares en ambos protocolos anestésicos (sevoflurano y propofol).

En nuestro trabajo, el sevoflurano mostró un mayor flujo sanguíneo en el hígado que el propofol tras la implantación de una AMC. Estos hallazgos podrían estar relacionados con el aumento del flujo sanguíneo hepático encontrado en el grupo del sevoflurano en nuestro trabajo. En la literatura encontramos trabajos que muestran el efecto protector hepático del sevoflurano. La liberación de enzimas intracelulares y su detección en muestras de sangre circulante es un método aceptado para detectar daño tisular. La lactato deshidrogenasa se encuentra en el citoplasma de diversos tipos de células y se puede considerar un indicador no específico de daño tisular. La alanina y la aspartato aminotransferasas son marcadores de daño hepático, y se han correlacionado con daño histológico hepático. Además, la aspartato aminotransferasa es un enzima intestinal de la seromucosa y se libera durante la lesión de isquemia-reperfusión intestinal. En nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias entre los dos grupos en los valores de las transaminasas aspartato aminotransferasa y gamma-glutamyl-transpeptidasa, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa, creatinina y ácido láctico. Sin embargo, sí hemos encontrado un descenso del marcador de daño hepático (alanina aminotransferasa) en el grupo del sevoflurano con respecto al del propofol. Esto podría estar relacionado con el aumento del flujo hepático encontrado en el grupo del sevoflurano.

Es común la hiperbilirrubinemia en los pacientes tras de la implantación de una AMC por disfunción endotelial del sinusoides hepático o por la congestión cardiaca. En nuestro trabajo, la bilirrubina total fue mayor en los animales anestesiados con propofol (a los 30 minutos de asistencia parcial) con respecto al grupo del sevoflurano. Este hallazgo podría estar relacionado con la reducción del flujo sanguíneo en el hígado y el corazón en el grupo del propofol, con respecto a los cerdos anestesiados con sevoflurano.

Limitaciones: Al analizar nuestro trabajo experimental hemos encontrado una serie de limitaciones: En primer lugar, la AMC está diseñada para ser utilizada en los pacientes con insuficiencia cardíaca, por lo tanto, nuestros resultados no pueden ser directamente aplicables a la práctica clínica ya que nuestro trabajo se ha realizado con animales sanos. En segundo lugar, hemos estudiado los efectos a corto plazo de los anestésicos (propofol y sevoflurano) en animales con una AMC, por lo que sería importante realizar estudios que evalúen si estas diferencias se mantienen en el tiempo. En tercer lugar, tanto en los modelos animales como en la práctica clínica, los efectos de los anestésicos inhalados sobre el flujo sanguíneo de los órganos pueden ser dependientes de la dosis administrada. Serán por tanto necesarios nuevos estudios para evaluar la relación dosis-dependencia y buscar un umbral de mejora del flujo sanguíneo a nivel orgánico. No podemos olvidar la necesidad de los ensayos clínicos aleatorizados que confirmen en humanos los resultados obtenidos en este trabajo, y que muestren su repercusión clínica.

Conclusiones: El sevoflurano muestra, con respecto al propofol, un aumento del flujo sanguíneo en el cerebro, corazón e hígado en un dispositivo de AMC de flujo continuo en un modelo porcino. Sin embargo, no hemos encontrado diferencias en el flujo sanguíneo del pulmón, riñón e intestino. No hemos encontrado diferencias significativas en las variables hemodinámicas, de gasometría arterial y hematológicas entre los dos grupos, en los marcadores plasmáticos de respuesta inflamatoria y estrés oxidativo, y en los marcadores plasmáticos de daño tisular en un dispositivo de AMC. Este es el primer estudio que demuestra un efecto beneficioso del sevoflurano en comparación con el propofol sobre el flujo sanguíneo en el corazón, hígado y cerebro en una bomba centrífuga Biomédicus 540 en un modelo porcino.

Introduction: Ventricular assist devices (VAD) are a promising therapeutic option for patients with advanced heart failure. VAD can act as a bridge to transplantation, as a destination therapy for patients with contraindications to transplantation, or as a bridge to a future recovery. In the last few decades, VADs have been increasingly used in patients with end-stage heart failure, because heart transplantation is limited by a marked lack of donors. The main purpose of a VAD is to maintain perfusion of vital organs. To improve the clinical output of the VAD, it is necessary to optimize perioperative conditions (continuous-flow VAD, hemodynamic monitors, and anesthetic drugs). Although several studies show the effects of the VAD on organ blood flow (heart, brain, liver, and kidney), the effect of anesthetics on organ blood flow in patients with a VAD has not been analyzed to date. Several studies have reported data on the response of organ blood flow to the administration of various anesthetics, although this effect remains unclear for VAD.

Hypothesis and Objectives: Given the beneficial effects of volatile anesthetics (sevoflurane) compared with intravenous anesthesia (propofol) on organ blood flow during cardiovascular surgery, we hypothesized that, compared with propofol, sevoflurane would increase organ blood flow in patients with a VAD. The main objective of this study was to assess the effect of sevoflurane and propofol on organ blood flow in a porcine model with a VAD. Other objectives were to study the effects of sevoflurane and propofol on hemodynamic parameters, blood gas and hematologic, on plasma markers of tissue damage, and on plasma markers of inflammatory response and oxidative

stress in a porcine model with a VAD.

Material and Methods: Ten healthy minipigs were divided into 2 groups (5 per group) according to the anesthetic received (sevoflurane or propofol). A Biomedicus centrifugal pump was implanted. Organ blood flow (measured using colored microspheres); markers of tissue injury, inflammatory response and redox regulation; gasometric, hematologic and hemodynamic parameters were assessed at baseline (before lateral clamping of the aorta), before assistance (pump off) and after 30 minutes of partial support.

Results: Blood flow was significantly higher in the brain, heart, and liver after 30 minutes in the sevoflurane group, although no significant differences were recorded for the lung, kidneys, or gut. Serum levels of alanine aminotransferase and total bilirubin were significantly higher after 30 minutes in the propofol group, although no significant differences were detected between the groups for other parameters of liver and kidney function. The hemodynamic parameters were similar in both groups. No significant differences were found in hematologic and blood gas analysis parameters; neither in inflammatory and redox regulation parameters (Heat Shock Protein 70, C3a, tumour necrosis factor, nitric oxide).

Discussion: In this study, we have tried to elucidate the importance of optimization of anesthetic drugs (propofol versus sevoflurane) in VAD and propose the best protocol for organ flow, inflammatory response and oxidative stress. We consider this study necessary since in routine clinical practice surgeries with a VAD implant, the anesthetic maintenance is performed with these drugs (sevoflurane, propofol) and, afterwards, sedated patients can remain in special units for heart care, or waiting for recovery of the native ventricle.

In our study we found no differences in hemodynamic variables between the two groups (sevoflurane and propofol) in VAD, however in the literature there are studies showing a decrease in blood pressure and heart rate associated with propofol anesthetic induction.

Several studies have been made to evaluate the effects of anesthetic drugs on metabolism and cerebral blood flow. The results are, however, partially contradictory. In our study, sevoflurane showed increased cerebral blood flow compared to propofol after implantation of a VAD. This increase of cerebral blood flow may be due to cerebral vasodilation produced by volatile anesthetics, but not with propofol. In fact, propofol produces cerebral vasoconstriction indirectly by decreasing cerebral metabolism and lowers intracranial pressure in dogs. Sevoflurane has intrinsic vasodilatory dose-dependent effect without increasing intracranial pressure. Neurological complications in patients with VAD are associated with high morbidity and mortality, with an incidence between 2% and 48%. Thromboembolism and hemorrhagic stroke are the most common neurological complications, while

cerebral ischemia hypoperfusion and septic and air embolism are less frequent. The increased cerebral blood flow with sevoflurane we observed in our study may suggest its indication in patients with VAD, since cerebral ischemia caused by low perfusion is a neurological complication associated with these devices.

In our study, sevoflurane showed higher blood flow in the heart than propofol after implantation of VAD. Sevoflurane and propofol are drugs used in clinical practice in cardiac surgery. We find papers in the literature showing the cardioprotective effect of sevoflurane in cardiac surgery in humans. Volatile anesthetics have proven to enhance, directly or indirectly, ischemic preconditioning, resulting in cardioprotection against irreversible myocardial infarction and myocardial dysfunction. Propofol has also demonstrated a cardioprotective effect in isolated rat hearts, reducing ischemia-reperfusion (cardiac function and improving coronary flow) by increasing nitric oxide synthase and nitric oxide production. In our study, nitric oxide levels in plasma were similar in both protocols anesthetics (sevoflurane and propofol).

In our study, sevoflurane showed higher blood flow in the liver than propofol after implantation of VAD. These findings may be related to increased hepatic blood flow found in the group of sevoflurane in our work. We find studies in the literature showing the liver protective effect of sevoflurane. The release of intracellular enzymes and its detection in samples of circulating blood is an accepted method for detecting tissue damage. Lactate dehydrogenase is found in the cytoplasm of many types of cells and can be considered a non-specific indicator of tissue damage. Aspartate and alanine aminotransferases are markers of liver damage, and have been correlated with histological liver

damage. In addition, the aspartate aminotransferase is an intestinal enzyme effusion and is released during ischemia-reperfusion intestinal. In our study we found no differences between the two groups in the values of transaminases aspartate aminotransferase and gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, creatinine and lactic acid. However, we did find a decrease in the marker of liver damage (alanine aminotransferase) in the group of sevoflurane as compared to propofol. This could be related to increased hepatic blood flow found in sevoflurane group.

Hyperbilirubinemia is common in patients after implantation of VAD due to liver sinusoidal endothelial dysfunction or heart congestion. In our study, total bilirubin was higher in the anesthetized propofol group (after 30 minutes of partial assistance) compared to sevoflurane group animals. This finding could have a relationship with reduced liver and heart blood flow in the propofol group, when compared to pigs anesthetized with sevoflurane.

Limitations: When analyzing our experimental study, we have found a number of limitations. First, the VAD is designed to be used in patients with heart failure, therefore, our results may not be directly applicable to clinical practice since we used healthy animals. Secondly, we studied the short-term effects of anesthetic (propofol and sevoflurane) in animals with VAD, so it would be important to perform studies to assess whether these differences persist over time. Third, both in animal models and in clinical practice, the effects of inhaled anesthetics on organ blood flow may be dependent on the administered dose. Further studies will therefore be needed to evaluate the dose-dependent

relationship and look for a threshold of improved organ blood flow. There is also a need for randomized clinical trials to confirm the results in humans, and to show their clinical impact.

Conclusions: We have demonstrated that, as compared to propofol, sevoflurane increases blood flow in the brain, liver, and heart after implantation of a continuous-flow VAD in a porcine model. However, we found no differences in blood flow in the lung, kidney and gut. We did not find significant differences in hemodynamic variables, blood and hematologic gases between the two groups, neither on plasma markers of inflammatory response and oxidative stress, nor on plasma markers of tissue injury in a VAD. To our knowledge, this is the first study to demonstrate a beneficial effect of sevoflurane as compared to propofol, on organ blood flow in a Biomedicus 540 centrifugal pump in a porcine model.

1.- INTRODUCCIÓN

1.1 FÁRMACOS ANESTÉSICOS: PROPOFOL Y SEVOFLURANO

1.1.1 Propiedades

PROPOFOL

Historia

El propofol es el resultado de las investigaciones llevadas a cabo a principios de los años setenta en torno a los derivados alquilos del grupo fenol que habían demostrado una actividad hipnótica en animales ¹. Posteriormente se descubrió el 2,6 di-isopropil-fenol. La primera publicación que muestra la utilización del propofol como agente de inducción en los humanos data de 1977². Sin embargo, fueron descritas reacciones anafilactoides debidas al disolvente (Cremophor EL) por lo que fue necesario adecuar de nuevo la molécula en una emulsión lipídica (1983) ¹.

Características farmacocinéticas y farmacodinamias

El propofol es el 2,6-di-isopropil-fenol, su peso molecular es de 178. El propofol puro se presenta bajo la forma de un líquido claro o discretamente amarillo pajizo, muy poco soluble en agua (coeficiente octanol/agua de 15 para un pH=7,4) y con un pKa en el agua de 11. Su disolvente es una emulsión lipídica a base de aceite de soja, de fosfátidos de huevo y de glicerol (aceite de soja al 10%). El propofol es iónico, posee un pH neutro, debe ser almacenado

entre 2 y 25°C y está estrechamente ligado a proteínas humanas (97-98%). Su metabolismo es rápido por glucuronoconjugación y sulfoconjugación hepáticas. Los productos de degradación son solubles en agua y excretados por el riñón (más del 88% de la dosis inyectada), siendo menos del 1% de la dosis eliminado sin metabolizar en la orina y el 2% en las heces. El volumen del compartimento central (V1) es del orden de 15 a 20 litros y el volumen de distribución entre 150 y 170. El aclaramiento metabólico es muy elevado (25-35 mL/Kg/min).

La farmacocinética del propofol obedece a un modelo tri-compartmental ³. Administrado en perfusión continua y con las dosis habitualmente utilizadas, es lineal: la meseta de concentración media es proporcional al flujo de la perfusión. La concentración media tras dos horas de perfusión continua es alrededor del 85% del valor de equilibrio. Existe un intervalo para obtener un equilibrio entre las concentraciones sanguíneas y las cerebrales, denominándose histéresis, y se resume mediante el parámetro farmacocinético $T_{1/2ke0}$ (2,9 min). Así, tras una inyección mediante bolo intravenoso, el pico de la curva del efecto cerebral se observa entre el segundo y el tercer minuto ¹.

La edad es el principal factor de variación de la farmacocinética del propofol ⁴, sin embargo los parámetros farmacodinámicos no parecen diferentes de los del adulto joven ⁵.

SEVOFLURANO

Anestésicos inhalatorios

Inicialmente, los anestésicos volátiles se componían de gases inflamables, entre los cuales se incluía el dietil-éter y el ciclopropano ⁶, sin embargo los avances en la química del flúor y las sustituciones posteriores de éste por otros halogenados en la molécula del éter redujeron su punto de ebullición, incrementaron la estabilidad, redujeron la inflamabilidad y, en general, disminuyeron la toxicidad ⁶.

Los agentes halogenados son hidrocarburos cuyas moléculas se han sustituido en parte y en grados diversos por un átomo halógeno (bromo, cloro y flúor). La naturaleza, el número y la posición de este halógeno condicionan las propiedades farmacocinéticas, los efectos y la toxicidad de dichos agentes (figura (fig.) 1). En su globalidad, los agentes halogenados y, sobre todo, los más recientes, se caracterizan por un alto índice terapéutico asociado a una toxicidad baja. La inyección directa de estos agentes en ciertos circuitos de anestesia permite, además de medir de forma continuada sus concentraciones alveolares, realizar una anestesia por inhalación con un objetivo de concentración medida, como en el caso de los agentes intravenosos. Su rápida eliminación por vía respiratoria y la baja solubilidad de los agentes más recientes permite una adaptación rápida del nivel de anestesia durante el mantenimiento anestésico, así como una recuperación rápida y predecible, con independencia de la duración ⁷.

En la práctica clínica, las propiedades fisicoquímicas vienen determinadas por el agente anestésico, mientras que el anestesiólogo controla la concentración inspirada del gas y la ventilación alveolar ⁸.

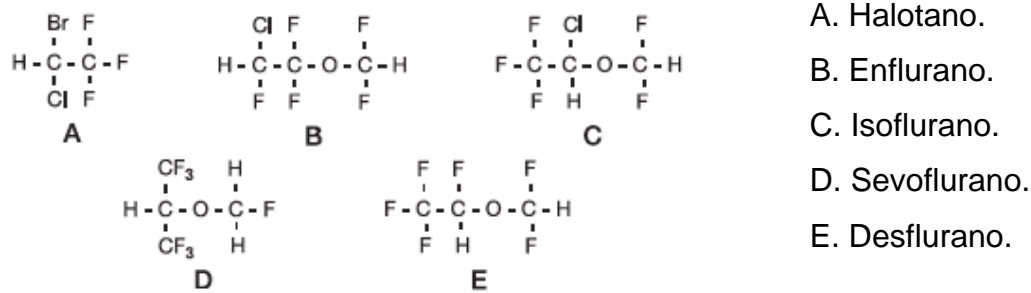


Figura 1. Estructura química de los agentes halogenados.

Historia del Sevoflurano

El sevoflurano fue descrito por primera vez en 1972 ^{9, 10} pero su uso clínico en Japón no fue hasta 1990, 1995 en Alemania, y 1996 en EEUU. Químicamente es un compuesto metil-isopropil-éter polifluorado, compuesto por siete átomos de flúor. Es estable a temperatura ambiente, tiene un punto de ebullición de 58,6 °C, y su presión vapor es de 157 mmHg, por lo que se puede administrar con vaporizadores convencionales ¹¹.

Características

El sevoflurano es un líquido volátil, incoloro, y no inflamable con un leve olor característico semejante al del éter ¹². A diferencia del desflurano, no es irritativo de las vías aéreas y su inducción inhalatoria se realiza de forma rápida y sencilla ¹³.

Concentración fraccional de anestésico alveolar

La captación de anestésico se evalúa mediante la relación entre la concentración fraccional de anestésico alveolar (F_A) y anestésico inspirado (F_I) seguida en el tiempo. El factor más importante en la velocidad de incremento F_A/F_I es F_A , debido a la gran captación de anestésico de los alveolos hacia el torrente circulatorio ⁶. Los anestésicos inhalados con menores solubilidades en sangre muestran un incremento más rápido de F_A/F_I y se eliminan con mayor rapidez. Cuanto mayor es la ventilación minuto, más rápido es el incremento F_A/F_I . Al inicio de la inducción, el gradiente de la presión parcial pulmonar respecto a la sangre venosa es cero, pero aumenta rápidamente y F_A/F_I crece con rapidez. Posteriormente, durante la inducción y el mantenimiento, la presión parcial de la sangre venosa pulmonar aumenta de forma más lenta, por lo que F_A/F_I se incrementa más lentamente. En casos de reducción de la capacidad vital residual, como en el caso de los pacientes obesos y de las pacientes embarazadas, está asociado a una disminución en el espacio para la distribución intrapulmonar, por lo que acelerará el equilibrio F_A/F_I . Por otro lado, una alteración en la ventilación-perfusión, como en el caso de las atelectasias, ventilación unipulmonar o patologías valvulares, puede disminuir la concentración arterial y prolongar la inducción. Aumentos en el gasto cardíaco acelerarán la captación del gas anestésico y su transporte al cerebro, mientras que la ratio F_A/F_I disminuirá, y el tiempo de inducción aumentará. Durante estados de bajo flujo sanguíneo, la ratio F_A/F_I aumentará más rápidamente, pero la distribución a los tejidos se verá enlentecida.

Un caso especial del efecto de concentración consiste en la administración de dos gases de forma simultánea (óxido nitroso y sevoflurano, por ej.), en el cual la captación de alto volumen de óxido nitroso incrementa la F_A del anestésico volátil.

Coeficientes de partición sangre-gas⁸

La solubilidad se define como la afinidad relativa entre dos fases al equilibrio (por ejemplo, gas, sangre o tejido), en lo referente a los anestésicos inhalatorios. En el equilibrio, no hay transferencia entre las fases, y las presiones parciales se igualan. Los coeficientes de partición tejido/gas varían considerablemente entre los gases anestésicos y son responsables del tiempo necesario para equilibrar las concentraciones anestésicas inspiratoria y alveolar. El desflurano presenta el coeficiente más bajo (0,42), seguido del sevoflurano (0,69), isoflurano (1,4), enflurano (1,9) y halotano (2,3). Cuanto más bajo sea el coeficiente de partición, más corto será el tiempo de equilibrio. Una alta solubilidad está asociada con una alto depósito del anestésico en la sangre, por lo que es escasa la cantidad de gas que llega al cerebro durante la fase de inducción, estando la rapidez del comienzo de la acción muy reducida. Cuanto mayor sea el coeficiente de partición, mayor será la inducción y la recuperación de la anestesia general.

La distribución del gas en diferentes tejidos depende de la solubilidad del anestésico, del flujo sanguíneo, y del gradiente entre la sangre arterial y la concentración de tejido. La solubilidad del sevoflurano no se modifica con la

edad. Al igual que los demás anestésicos inhalatorios es muy poco soluble en agua, muy soluble en grasa y muy poco soluble en sangre ¹². Debido a su escasa solubilidad en sangre, la relación de la concentración alveolar inspirada aumenta rápidamente con la inducción (captación) y también disminuye rápidamente al cesar la administración del agente (eliminación). Tiene un cociente de partición aceite/gas de 47,2 ¹².

Ciertas situaciones pueden alterar el coeficiente de partición: éste disminuye cuando la temperatura corporal aumenta, y con la hemodilución ^{14, 15}. Estas circunstancias pueden tener su importancia durante la circulación extracorpórea.

Eger y cols. ¹⁶ sugirieron que la presión parcial del anestésico al final de la espiración (end-tidal) refleja la presión parcial arterial del anestésico cuando las diferencias entre las concentraciones inspirada y al final de la espiración son pequeñas.

Concentración alveolar mínima

La concentración alveolar mínima (CAM) es la F_A de un anestésico a 1 atmósfera y 37°C que impide el movimiento en respuesta a un estímulo quirúrgico en el 50% de los pacientes. En la práctica clínica, se acepta que una concentración de 1,2 a 1,3 veces la CAM suele impedir que el paciente se mueva durante la estimulación quirúrgica ⁶. La CAM descende con la edad ¹⁷, siendo la CAM del 3,3% en neonatos ¹⁸, 2 a 2,5% en niños entre 1 y 9 años de edad ^{19, 20}, y 2,6% en adultos jóvenes entre 18 y 35 años de edad ²¹. La CAM

varía en adultos sanos de mediana edad entre el 1,71% ²² y el 2,04% ²³. Y en mayores de 70 años, la CAM sería de 1,45% ^{24, 25}. Sin embargo, añadiendo un 63,5% end-tidal de óxido nitroso, la CAM disminuye del 1,71% al 0,66% ²². Es decir, el óxido nitroso añadido al 65% del volumen (dosis de anestésico vapor/gas medido en términos de concentración) a la mezcla del gas inspirado, la CAM del sevoflurano disminuye alrededor del 50% ²¹.

El término CAM-despierto define la CAM con la que los pacientes abren los ojos cuando se les ordena ²⁵. La CAM-despierto descrita en la literatura es el 33% de la CAM ajustada a la edad ²⁶.

Metabolismo y eliminación

El sevoflurano se degrada con los absorbentes de dióxido de carbono altamente alcalinos y la cal sodada dependiendo de la temperatura en cinco productos denominados compuestos A, B, C, D y E. A temperatura normal sólo se produce el compuesto A y B, siendo B un compuesto de degradación del A. Aunque el compuesto A es nefrotóxico en experimentación animal (ratas) ocasionando lesión del túbulo proximal, en humanos no se han comprobado ningún tipo de lesión ¹¹. Se elimina a través del pulmón y el riñón en forma de metabolitos en un 2-3% y se metaboliza en el hígado a través del citocromo p-4502E1, siendo los productos metabólicos más importantes el ion flúor y el hexafluoroisopropanolol ¹¹.

1.1.2 Fármacos hipnóticos y cirugía cardiovascular

PROPOFOL

Efectos hemodinámicos

En la literatura encontramos la asociación del propofol con la hipotensión arterial ²⁷. Éste disminuye en un 20-40% la presión arterial (PA) sistémica ^{28 - 31}, sobre todo por el efecto vasodilatador sistémico ^{30, 32, 33} y pulmonar ³⁴, y la depresión de la actividad del componente cardiovascular del sistema nervioso simpático ^{35, 36}. La velocidad de inyección del propofol también está relacionada con el descenso de la PA ³⁷. La caída del gasto cardíaco (GC) (-15%) y del volumen de eyección sistólico (-20%) es moderada, observándose una disminución de las resistencias vasculares sistémicas (RVS) (-15 a -25%) y del índice de trabajo del ventrículo izquierdo (-30%) ¹. Los factores de riesgo de la hipotensión arterial son la edad superior a los 65 años, la administración concomitante de derivados morfínicos, la cirugía abdominal y ortopédica, el sexo femenino, la toma de benzodiacepinas y de betabloqueantes y los pacientes ASA III ³⁸. La frecuencia cardíaca (FC), sin embargo, generalmente no se ve afectada ³⁹.

Efectos a nivel miocárdico

La administración de propofol conlleva una depresión miocárdica ⁴⁰, con disminución de la contractilidad ^{41, 42, 43} y disminución de consumo de oxígeno miocárdico ^{44, 45}.

Efectos en pacientes con cardiopatías congénitas

Williams y cols.⁴⁶ realizaron un estudio sobre los efectos hemodinámicos del propofol en los niños con cardiopatías congénitas que se sometían a un cateterismo cardíaco electivo. Clasificaron los pacientes en tres grupos: pacientes sin shunt cardíaco, pacientes con shunt izquierdo-derecho ($Q_p:Q_s \geq 1$), y pacientes con shunt derecho-izquierdo ($Q_p:Q_s < 1$). [Q_p = flujo sanguíneo pulmonar; Q_s =flujo sanguíneo sistémico]. Tras la administración de propofol, la PA sistémica y la RVS descendieron de forma significativa en todos los grupos y la Q_s aumentó; la FC, la presión arterial pulmonar (PAP) media, la resistencia vascular pulmonar y la Q_p no se modificaron; el ratio de la resistencias pulmonar a sistémica aumentó en los tres grupos y $Q_p:Q_s$ disminuyó en los pacientes con shunt intracardiaco, con consecuentes desaturaciones en pacientes con cardiopatía cianótica ($Q_p:Q_s < 1$)⁴⁶.

SEVOFLURANO

Efectos hemodinámicos

El sevoflurano produce una reducción dosis-dependiente del GC, de la PA media, y del trabajo del ventrículo izquierdo sin cambios en la FC en un modelo experimental porcino⁴⁷.

Efectos a nivel miocárdico

En los años 80, el isoflurano era el anestésico volátil que había demostrado tener las menores propiedades depresoras cardíacas ⁴⁸ debido en parte por sus propiedades vasodilatadoras ⁴⁹. Sin embargo, en un estudio publicado en el año 1990 ⁵⁰, se demuestra que el sevoflurano comparado con el isoflurano tiene los mismos efectos sobre la función cardíaca y el flujo coronario en perros, pero no en la FC. En estudios experimentales ⁵¹, los anestésicos volátiles han demostrado mejorar la recuperación post-isquémica a nivel celular, en corazones aislados, y en animales.

El Colegio Americano de Cardiología junto con la Asociación Cardíaca Americana (ACC/AHA), en sus directrices de 2007 sobre la evaluación cardiovascular perioperatoria y el manejo para la cirugía no cardíaca ^{52, 53}, recomendaba el uso de los anestésicos volátiles como primera opción en la anestesia general en pacientes hemodinámicamente estables con riesgo de isquemia miocárdica (Clase IIa) con un nivel de evidencia B. Esta recomendación se basaba en los resultados obtenidos en pacientes sometidos a un bypass coronario, por lo que fue objeto de crítica ^{52, 53}.

Landoni y cols. ⁵⁴ publicaron un meta-análisis en el que mostraron que el desflurano y el sevoflurano podrían reducir la mortalidad postoperatoria y la incidencia de infarto de miocardio tras cirugía cardíaca con disminución de los niveles de troponina cardíaca postoperatoria, menor necesidad de soporte inotrópico, menor tiempo de ventilación mecánica, menor estancia en unidad de cuidados intensivos (UCI) y hospitalaria en general ⁵⁴.

Dos años después, Landoni y cols.⁵⁵ realizan otro meta-análisis en busca de las propiedades cardioprotectoras de los anestésicos volátiles en pacientes de alto riesgo sometidos a cirugías no cardíacas. Concluyen que las propiedades cardioprotectoras del desflurano y sevoflurano no se han estudiado en la cirugía no cardíaca, ya que ningún estudio aleatorizado comparando desflurano o sevoflurano con los anestésicos intravenosos, había abordado la incidencia de complicaciones tales como el infarto de miocardio o la mortalidad⁵⁵.

En los pacientes sometidos a cirugía de bypass coronario, existe una creciente evidencia en el efecto protector cardíaco de los anestésicos volátiles y de los opioides⁵⁶. La ACC/AHA en 2011⁵⁷, persiste en su recomendación de la anestesia inhalatoria para estos procedimientos (clase IIa), con un nivel de evidencia A (en 2007 era nivel de evidencia B^{52, 53}). Es muy probable que los anestésicos volátiles y los opioides también protejan a los corazones de los pacientes quirúrgicos no cardíacos. Sin embargo, la edad, la diabetes y el remodelado miocárdico disminuyen los beneficios cardioprotectores de los anestésicos⁵⁶.

En resumen, muchos anestésicos modifican las variables hemodinámicas, incluyendo la función sistólica, la resistencia vascular y las condiciones de precarga. Estas alteraciones pueden tener efectos nocivos en los pacientes con insuficiencia cardíaca produciendo inestabilidad hemodinámica. Por lo tanto, es fundamental tener en cuenta el efecto de los fármacos anestésicos en el paciente que se encuentra en tratamiento por su insuficiencia cardíaca⁵⁸.

1.1.3 Efecto de los anestésicos sobre el flujo de los órganos

Se ha demostrado que los fármacos anestésicos tienen efecto sobre el flujo de los órganos, así Holmström y cols.⁵⁹ demostraron un mayor efecto vasodilatador cerebral del desflurano con respecto al sevoflurano en un modelo porcino. De Hert y cols.⁶⁰ describen un efecto cardioprotector del sevoflurano en el intraoperatorio de cirugía cardíaca, pero no encuentran diferencias con respecto al propofol durante el postoperatorio; Kaisti y cols.⁶¹ comparan sevoflurano y propofol, ambos disminuyen el flujo cerebral regional, siendo esta disminución mayor con el propofol; sin embargo, Conti y cols.⁶² muestran un efecto beneficioso del propofol con respecto a altas dosis de sevoflurano sobre el flujo cerebral. Incluso la dosis de los anestésicos influye en la perfusión de los órganos, así Kerbaul y cols.⁶³ describen una mayor perfusión miocárdica con sevoflurano 2,6 % (1 CAM) que con 3,9 % (1,5 CAM) en un modelo porcino, y Crawford y cols.⁶⁴ describen alteraciones en el flujo hepático, esplénico y cerebral dependiendo de la dosis de sevoflurano empleada (0,5 CAM hasta 1,5 CAM) en ratas.

1.1.4 Efecto de los anestésicos sobre los biomarcadores de respuesta inflamatoria y óxido nítrico

Efectos del propofol

El propofol posee efecto antioxidante e inmunomodulador⁶⁵ al eliminar radicales libres de oxígeno y disminuir la peroxidación lipídica principalmente en el hígado, pulmón, corazón y riñón⁶⁶. El propofol disminuye los niveles de

citoquinas plasmáticas en el tejido pulmonar, sin embargo, en un estudio reciente, parece que no presenta efecto sobre la interleukina (IL) IL-1 β en el pulmón ⁶⁷. El propofol inhibe la producción inducida de óxido nítrico ^{68, 69}.

Propofol frente a Sevoflurano

El propofol, con respecto al sevoflurano, produce una disminución de la infiltración de neutrófilos, de los niveles de citoquinas proinflamatorias en plasma, de la producción de radicales libres de oxígeno, y de la actividad de la óxido nítrico sintasa (iNOS) ⁷⁰.

En la literatura encontramos estudios comparativos de la anestesia con propofol y sevoflurano en diferentes cirugías, entre ellas la cirugía vascular ⁷¹. En este trabajo ⁷¹, la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo producido por el clampaje aórtico es menor en el grupo anestesiado con propofol con respecto al grupo del sevoflurano, aunque ambos fármacos han demostrado cierta modulación de la isquemia-reperfusión sugiriendo un efecto protector de los órganos durante el clampaje aórtico abdominal ⁷².

Estudios recientes muestran un efecto neuroprotector del sevoflurano en la isquemia cerebral mediado por un mecanismo antiinflamatorio ⁷³, así como un efecto protector del endotelio en humanos, componente vital de los órganos ⁷⁴.

Otros autores, comparando el efecto del desflurano, sevoflurano y propofol sobre el estrés oxidativo comprobaron que el desflurano producía

mayor aumento de malondihaldeído (MDA), y el propofol lo disminuía, sin embargo el sevoflurano no modificaba los niveles de este marcador de estrés oxidativo ^{75, 76}.

Kotani y cols. demostraron que los efectos del isoflurano en el pulmón sano eran perjudiciales ⁷⁷. También observaron que los niveles de expresión génica de una serie de factores pro-inflamatorios aumentaban de manera significativa en pulmones sanos 2 horas después de la inhalación de 1,5 CAM de sevoflurano ⁷⁸.

Los anestésicos volátiles podrían alterar la respuesta inflamatoria pulmonar modulando la secreción de citoquinas pro-inflamatorias por las células pulmonares ⁷⁹. Otros estudios muestran que los anestésicos volátiles inhiben la liberación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) reduciendo así la inflamación ⁸⁰.

En los pacientes sometidos a ventilación unipulmonar, Jin y cols. ⁸¹ afirman que el sevoflurano, en comparación con el propofol, aumenta la lesión de la función pulmonar durante la fase perioperatoria mediante factores inflamatorios (TNF- α , e IL-6 e IL-10), el empeoramiento del edema pulmonar y la inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica ⁸¹.

1.2 ASISTENCIA MECÁNICA CIRCULATORIA

1.2.1 Concepto de asistencia mecánica circulatoria (AMC)

Epidemiología de la Insuficiencia Cardíaca

La Insuficiencia Cardíaca (IC) es un síndrome complejo con una alta prevalencia, situándose en torno al 10% en mayores de 70 años ⁸². Su incidencia es del 1% en mayores de 65, y del 9 % entre los 80 y 89 años de edad ⁸². Es la primera causa de hospitalización en los países desarrollados en los mayores de 65 años, siendo el 5% del total de los ingresos ⁸². Su prevalencia está aumentando en los últimos años ya que el manejo cardiovascular de los pacientes está mejorando, y la población envejeciendo.

Aunque la supervivencia en estos pacientes ha ido aumentando, la IC continúa teniendo un mal pronóstico con una mortalidad aproximada del 50% a los 5 años del diagnóstico. Debido a su elevada prevalencia y a su alta tasa de ingresos-reingresos supone un problema de salud pública por su elevada carga asistencial. En conjunto se estima que los costes directos de la IC suponen el 1-2% del presupuesto sanitario de los países desarrollados ⁸³.

En 1993, el estudio Framingham ⁸⁴ publicó una incidencia anual, ajustada por edad, de la insuficiencia cardíaca congestiva en personas de ≥ 45 años del 7,2 casos/1.000 en los hombres y 4,7 casos/1.000 en las mujeres, mientras que la prevalencia ajustada por edad de la insuficiencia cardíaca fue de 24/1.000 en los hombres y el 25/1.000 en mujeres, durante la década de los

80; y una tasa de supervivencia a los 5 años del 25% en hombres y el 38% en mujeres ⁸⁴. Por lo tanto, la insuficiencia cardíaca se presenta como un importante y creciente problema de salud pública, a veces considerado incluso como una "nueva epidemia" ^{83, 85}.

Shock cardiogénico

El shock cardiogénico es un estado de inadecuada perfusión tisular debida a una disfunción cardíaca. Es una complicación del infarto agudo de miocardio con una incidencia que varía del 5 al 15%, y de muy alta mortalidad ⁸⁶.

Por otro lado, los pacientes sometidos a cirugía cardíaca (revascularizaciones miocárdicas y recambios valvulares) pueden desarrollar un shock cardiogénico postcardiotomía, situación en la que no se puede retirar la circulación extracorpórea. Presenta una incidencia que varía entre el 0,2% ⁸⁷, 1% ⁸⁸, llegando hasta el 6% ⁸⁹ según las series publicadas.

Tratamientos de la insuficiencia cardíaca: la asistencia mecánica circulatoria (AMC)

Durante los últimos 20 años, el tratamiento de la IC ha mejorado de manera significativa gracias no sólo a las nuevas terapias farmacológicas (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, beta-bloqueantes), sino también a los tratamientos invasivos y dispositivos de asistencia. De

hecho, los avances en el soporte mecánico, es decir, el desarrollo de dispositivos de AMC más eficientes, han permitido reducir la morbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca terminal en lista de espera para un trasplante. Sin embargo, el trasplante no puede ser la única solución, debido no sólo a un número insuficiente de donantes disponibles, sino también al elevado número de pacientes no candidatos por presentar comorbilidades graves y/o edad avanzada. La AMC ya no se concibe sólo como un "puente al trasplante", sino como un tratamiento en sí ⁹⁰ ya que han demostrado ser dispositivos eficaces capaces de reemplazar la función cardíaca y de mantener la estabilidad hemodinámica del paciente hasta la llegada de un trasplante ⁹¹⁻⁹³.

Trasplante cardíaco

El trasplante cardíaco puede ser la única alternativa cuando todas las opciones terapéuticas han fracasado ⁹⁴. Más de la mitad de los pacientes trasplantados urgentes en los últimos 5 años llevaban implantado algún tipo de AMC ⁹⁵. Estos dispositivos son cruciales para el mantenimiento y la estabilización previa al trasplante de los pacientes con IC aguda. Permiten mantener a los receptores en unas condiciones adecuadas hasta la aparición de un órgano compatible. No obstante, debido a que en ocasiones el tiempo de espera del órgano puede ser de semanas, se hace necesario disponer de dispositivos de asistencia ventricular de media y larga duración para evitar el deterioro del paciente y que éste se mantenga en buenas condiciones hasta el trasplante cardíaco ⁹⁵.

La supervivencia obtenida con el trasplante cardiaco en España, sobre todo en los últimos años, lo sitúa como el tratamiento de elección en las cardiopatías irreversibles en situación funcional avanzada y sin otras opciones médicas o quirúrgicas establecidas ⁹⁵. Según los datos publicados en 2012 por la Sociedad Española de Cardiología ⁹⁵, el perfil clínico medio del paciente que se trasplantó en España en 2011 fue el de un varón de 53 años, diagnosticado de cardiopatía isquémica no revascularizable con disfunción ventricular grave y clase funcional avanzada, al que se implantó un corazón de 38 años procedente de un donante fallecido por hemorragia cerebral y con un tiempo en lista de espera de 122 días. En los últimos años se ha incrementado el número de trasplantes urgentes (el 38% en 2011 frente al 34% en 2010). El tiempo medio de supervivencia se ha incrementado con los años. Así, mientras en la serie total la probabilidad de supervivencia tras 1, 5, 10 y 15 años es del 77, el 66, el 53 y el 39% respectivamente, en los últimos 5 años la probabilidad de supervivencia tras 1 y 5 años es del 80 y el 73%, respectivamente. La causa más frecuente de fallecimiento es el fallo agudo del injerto (16%), seguido de infección (15,6%), combinado de enfermedad vascular del injerto y muerte súbita (14%), tumores (12,3%) y rechazo agudo (7,7%) ⁹⁵.

Trasplante y Dispositivos de Asistencia Mecánica

La proporción de pacientes trasplantados con asistencia se ha ido incrementando con el tiempo. En los últimos 7 años ha alcanzado el 24% ⁹⁵. El balón de contrapulsación intraaórtico sigue siendo el más utilizado, aunque no se ha incrementado su uso en los últimos 5 años; en cambio, el oxigenador de

membrana extracorpóreo (ECMO) y los dispositivos pulsátiles sí han visto significativamente incrementada su utilización (fig. 2).

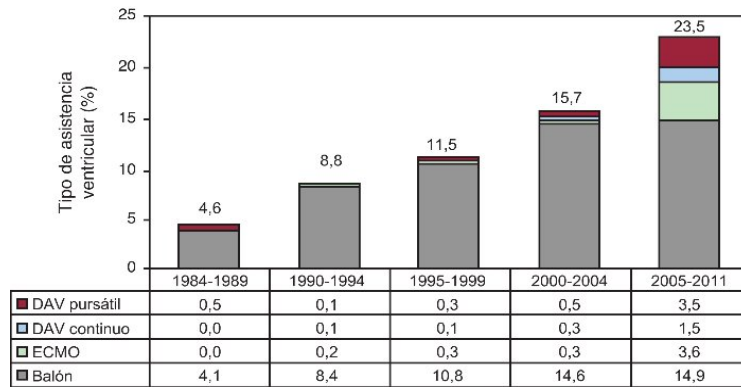


Figura 2. Distribución del tipo de asistencia ventricular previa al trasplante, por periodos ⁹⁵. (DAV: dispositivo de asistencia ventricular; ECMO: oxigenador de membrana extracorpóreo).

Historia de la AMC

El primer implante de AMC exitoso ⁹⁶ fue realizado por los Dr. Michael DeBakey y Dr. Domingo Liotta en 1966 en un paciente con shock postcardiotomía como puente al trasplante. Hubo que esperar 20 años después para que las sistemas implantables y portátiles de AMC se usaran de forma terapéutica como puente al trasplante ⁹⁶. De hecho, en la actualidad el uso de asistencias ventriculares como puente al trasplante se considera una buena opción para pacientes en shock cardiogénico refractario ^{97, 98}.

Epidemiología de la AMC

Reyes y cols.⁹⁹ presentaron en 2006 un estudio observacional descriptivo sobre la experiencia en el uso de AMC como puente al trasplante cardiaco en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón y analizaron la supervivencia y el pronóstico de dichos pacientes tras el trasplante. Estudiaron los pacientes portadores de AMC que fueron trasplantados entre los años 1988 y 2005 (n=23). La edad media fue de $52,5 \pm 8,4$ años. Los motivos de inclusión en la lista de trasplante fueron: postcardiotomía (n=10), infarto de miocardio (n=5), disfunción primaria del injerto (n=7) y miocardiopatía dilatada (n=1). Los modelos de AMC empleados fueron BioMed Comunidad de Madrid (n=9), Abiomed BVS 5000 (n=13) y Biomédicus (n=1). El tiempo en alerta cero del paciente fue de $3 \pm 2,4$ días. Las complicaciones intrahospitalarias fueron: neurológicas (n=7), infecciosas (n=12), renales (n=3), hemorrágicas (n=3) y respiratorias (n=2). La mortalidad intrahospitalaria fue del 39,1% (n=9), la supervivencia al año del 55,2% y a los 5 años del 32,2%. La supervivencia al año fue del 92,3% en los pacientes que recibieron el alta domiciliaria. Una adecuada selección de los pacientes y del tipo de asistencia son esenciales para la obtención de buenos resultados⁹⁹.

Además de conocer las características de los sistemas de AMC, es importante conocer la situación que cada país presenta en cuanto a la incidencia de trasplantes cardiacos. España es uno de los países con un mayor número de donantes^{96, 100} lo que permite que el número de días que deben esperar los pacientes hasta la llegada de un corazón donante sea menor que el

de otros países, especialmente en los pacientes que se sitúan dentro de la categoría de alerta cero, situación que les otorga prioridad nacional ante un posible donante. Si el tiempo de espera aumenta, como en otros países, sería preciso replantearse el uso de dispositivos de AMC de mayor duración.

Es preciso una experiencia continuada por parte del personal sanitario, así como una adecuada selección de los pacientes ^{101, 102} para obtener resultados satisfactorios ¹⁰³, además de las mejoras tecnológicas.

Navia y cols. ⁹¹ presentaron una supervivencia global en el paciente con trasplante cardíaco (desde la implantación de la AMC como puente al trasplante) del 69%. El grupo alemán de El-Banayosy y cols. ¹⁰⁴ utiliza el sistema Abiomed sólo cuando se prevé una asistencia durante un corto período de tiempo. Samuels y cols. ¹⁰⁵ describen la experiencia de 45 pacientes asistidos con el sistema Abiomed BVS 5000 con un porcentaje de pacientes dados de alta del 31%. El sistema Abiomed BVS 5000 es un sistema diseñado para asistir al corazón en espera de una recuperación del miocardio o como puente al trasplante, durante un corto período de tiempo y cuyas principales ventajas son su sencilla utilización y su bajo coste ^{105 - 108}.

1.2.2 Clasificación y principales dispositivos

Asistencia mecánicas circulatorias de FLUJO PULSÁTIL O CONTINUO

Existen tres generaciones de AMC ^{109, 110}.

La primera generación de las AMC la constituye una bomba pulsátil imitando la acción fisiológica del corazón proporcionando un excelente soporte circulatorio, y dando como resultado una larga supervivencia y mejor calidad de vida ¹¹¹⁻¹¹³. Entre estos dispositivos se encuentran el HeartMate I (XVE) (Thoratec Inc., Pleasanton, California, USA), Thoratec PVAD y Novacor N100 (WorldHeart Inc., Salt Lake City, Utah, USA), y Abiomed BVS5000 y AB5000.

En el año 2009, el doctor Del Cañizo y cols. ¹¹⁴ publicaron la descripción de un nuevo dispositivo pulsátil de bajo coste para soporte circulatorio a corto plazo, que incorpora una cámara de complianza. Esta cámara funciona como una aurícula y demostró en estudios experimentales in vivo mejorar la descarga ventricular, al llenarse principalmente durante la sístole, mientras que en otros dispositivos el llenado del dispositivo ocurre únicamente durante la diástole ¹¹⁴.

Según la sangre avanza por el sistema circulatorio, el flujo pulsátil inicial en la aorta es progresivamente amortiguado, transformándose en flujo continuo a nivel de los capilares ¹¹⁵ (fig. 3).

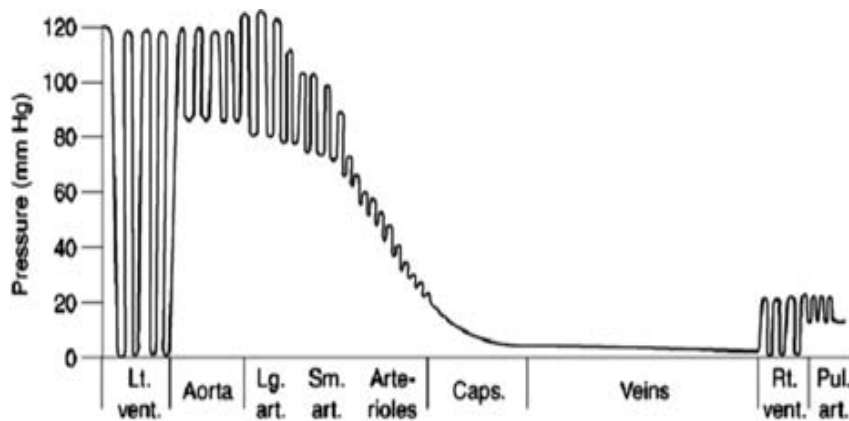


Figura 3. Presiones en el sistema circulatorio. [Smith JJ, Kampine JP. Circulatory physiology: The essentials, 3rd Edition. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1990.]

La segunda generación de AMC son bombas rotatorias (centrífugas o axiales) que producen un flujo continuo (fig. 4), y presentan un funcionamiento sencillo. Son silenciosas y mucho más compactas que las de flujo pulsátil. Tienen una superficie de contacto de la bomba con la sangre más pequeña y menos trombogénica, sin zonas de estancamiento, y sin válvulas artificiales. Se incluyen dispositivos como las bombas de flujo axial HeartMate II (Thoratec Inc., Pleasanton, California, USA), Jarvik 2000, el MicroMed DeBakey (MicroMed Technology Inc., Houston, Texas, USA), la Impella Recover; y de flujo centrífugo la TandemHeart. La bomba centrífuga Biomédicus es un dispositivo de segunda generación relativamente barato en comparación con otros dispositivos más sofisticados. Estos dispositivos se presentaron como una solución para los pacientes con shock cardiogénico post-infarto agudo de miocardio y postcardiotomía ya que presentaban una función ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo o FEVI) comprometida

que necesitaba un apoyo mecánico a corto plazo como puente a la recuperación.

En la última década, el objetivo de los diseños de las AMC ha sido el aumentar su tiempo de uso, evolucionando desde la primera generación de las bombas pulsátiles a las bombas de ahora, más pequeñas, ligeras y de flujo continuo. Según la configuración del propulsor o rotor de la bomba (“spinning impeller”), los dispositivos de AMC de flujo continuo pueden ser de flujo radial o axial¹¹⁶.

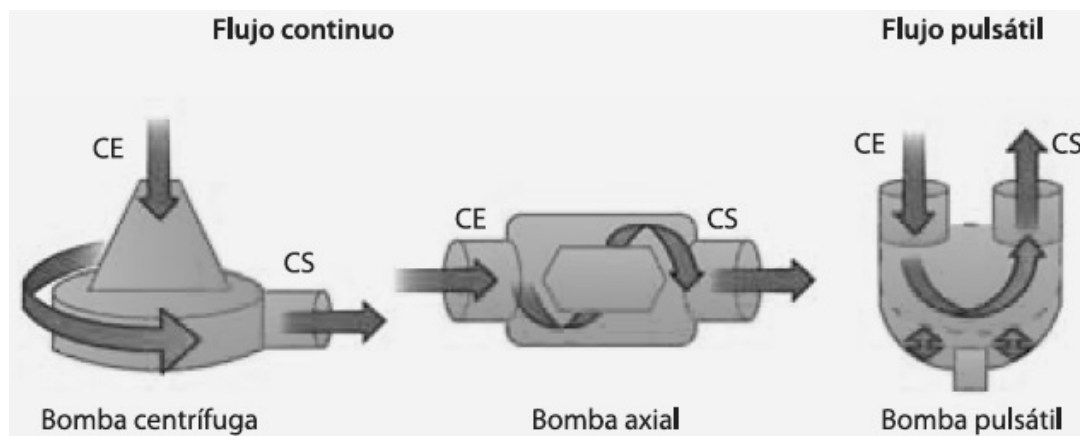


Figura 4. Tipos de bombas según el flujo que producen. Las flechas indican la dirección del flujo sanguíneo que accede a la bomba de entrada (CE) y sale por la cánula de salida (CS). [García-Cosío Carmena MD. Indicaciones de asistencias ventriculares: ¿alternativa o puente a trasplante? Tipos de asistencias ventriculares. En: Cardio Agudos. Ed. Grupo CTO, 2015.]

Los dispositivos de tercera generación son bombas centrífugas de flujo continuo sin rodamientos. Minimizan el contacto entre la bomba y el rotor axial o centrífugo mediante el uso de la tecnología de levitación magnética, reduciendo así la fricción y el desgaste del dispositivo ¹¹⁷. DuraHeart (Terumo

Heart Inc., Ann Arbor, Michigan, EE.UU.), HeartWare HVAD (HeartWare International Inc., Framingham, Massachusetts, EE.UU.), el Levacor recientemente suspendido (WorldHeart Inc., Salt Lake City, Utah, EE.UU.) ¹¹⁷, la bomba maglev Levitronix CentriMag, Incor de flujo axial suspendido magnéticamente (Berlin Heart AG, Berlín, Alemania), HeartWare, HeartMate III, DuraHeart (Terumo Somerset, EE.UU.), y Novacor II son los dispositivos disponibles de tercera generación ¹¹⁸.

Registro Interinstitucional INTERMACS para la AMC

El Registro Interinstitucional para la Asistencia Mecánica Circulatoria (INTERMACS) ¹¹⁹ es el mayor registro de la utilización de dispositivos de AMC, con 145 hospitales participantes. El Vº informe anual INTERMACS publicado en 2013 (el último presentado), incluye los datos de AMC de 23 de junio de 2006 a 30 de junio de 2012 utilizados en 6.885 pacientes, de los cuales 243 tenían previamente un dispositivo AMC, siendo 72 pacientes pediátricos y 9 con AMC de ventrículo derecho. De los 6.561 pacientes con implante primario de AMC de ventrículo izquierdo (LVAD), 136 recibieron un trasplante, 910 recibieron una asistencia ventricular izquierda de flujo pulsátil (68,1% sólo LVAD) y los restantes 5.515 recibieron una asistencia ventricular izquierda de flujo continuo (97,3% sólo LVAD) como puente al trasplante o como terapia de destino. La supervivencia para los LVAD de flujo continuo fue de 80% a 1 año y de 70% a los 2 años ¹¹⁹.

Dispositivo de AMC de elección

Sigue existiendo controversia sobre qué dispositivo de AMC tiene mejores resultados. Algunos estudios demuestran mejor flujo sanguíneo con las bombas pulsátiles ^{120, 121}, otros describen menor tasa de infección y de fallos mecánicos con las no-pulsátiles ¹¹³, y otros estudios no encuentran diferencias significativas entre ambos dispositivos ^{122, 123}. Otros estudios han centrado sus objetivos en las diferencias existentes entre los dispositivos de AMC (bombas de flujo pulsátil versus bombas de flujo continuo) en lo que se refiere a las alteraciones hemodinámicas ^{123, 124}, perfusión de los órganos ^{122, 125}, así como a la respuesta inflamatoria sistémica ¹²⁶.

En un estudio previo al Vº informe anual INTERMACS de 2013 ¹¹⁹ (de un año menos de duración), con datos recogidos de 23 de junio de 2006 hasta el 31 de marzo de 2011, Holman y cols. ¹²⁷ hallaron una mayor durabilidad de las bombas de AMC de flujo continuo frente a las de flujo pulsátil. Entendiendo por problemas de durabilidad los episodios de reemplazo de la bomba en casos de infección, trombosis-hemólisis, fallo de las cánulas, fallo de la unidad central, y muerte debida a fallo de la bomba/cánulas. Un total de 3.302 AMC fueron implantadas (484 pulsátiles y 2.816 continuas) y 98 fueron intercambiadas o causaron la muerte por problemas de durabilidad (46 pulsátiles, 52 continuas; el 3% de las implantadas). El intervalo para la aparición de un problema del dispositivo fue mayor en el caso de las bombas de flujo continuo que en el de las de flujo pulsátil. El estudio de las causas del intercambio de bomba o de muerte relacionada con la bomba mostró: (1) menor posibilidad de fallo de la bomba de flujo continuo; (2) similar intercambio y muerte relacionada con fallo

de las cánulas; (3) similar intercambio y muerte relacionada con trombosis-hemólisis; y (4) escasos intercambios o muertes relacionadas con infecciones en las AVM de flujo continuo. Los resultados en cuanto a la supervivencia corroboran estos hallazgos, pues el 54% de los pacientes con AVM de flujo continuo frente al 23% de los pacientes con AVM de flujo pulsátil seguían vivos y continuando con el soporte de la AVM tras 12 meses de implantación ¹²⁷.

En otro estudio recientemente publicado (2014), Sabashnikov y cols. ¹²⁸ analizan los resultados a corto plazo y predictores de mortalidad a los 90 días de la implantación de una AMC de flujo continuo. Entre Julio 2006 y Mayo 2012 se implantaron 117 AMC de flujo continuo como puente al trasplante. La tasa de mortalidad a los 90 días fue de 17,1%. La optimización de la situación preoperatoria del estado de la volemia, de la precarga y de la función del corazón derecho, así como la selección basada en la edad de los pacientes candidatos a un dispositivo de AMC izquierda son los factores críticos que influyen en la supervivencia tras la implantación de una AMC de flujo continuo ¹²⁸.

BIOMÉDICUS: Bomba centrífuga de flujo continuo

Las bombas centrífugas pueden ser implantadas de forma rápida y sencilla, son fáciles de usar, y son relativamente baratas ¹²⁹. Su principal característica es ser menos destructivas para las células sanguíneas en comparación con las bombas de rodillos ¹³⁰.

La bomba Biomédicus BioPump modelo BPX-80 (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN) es una bomba centrífuga magnética. Se encuentra disponible

en la mayoría de centros de cirugía cardiovascular, y puede ser usada como bypass fémoro-femoral, bypass cardiopulmonar, AMC, y oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) ¹³¹. El modelo original fue el Modelo 600, producto de una investigación en el Instituto Nacional de Salud formando parte de un programa de corazón artificial desarrollado en 1970. Las características en el tamaño y la forma del diseño se traducen en un flujo de sangre suave y atraumático que disminuye los niveles de hemólisis y la formación de trombos. En 1985 con la experiencia adquirida con el uso de el Modelo 600 salen al mercado los modelos BP-80 y BP-50. La BioPump es una bomba centrífuga basada en el principio del vórtice.

Componentes de la bomba Biomédicus

Un vórtice es un flujo turbulento en rotación espiral con trayectorias de corriente cerradas. Como vórtice puede considerarse cualquier tipo de flujo circular o rotatorio que posee vorticidad. La vorticidad es un concepto matemático usado en dinámica de fluidos que se puede relacionar con la cantidad de circulación o rotación de un fluido, se define como la circulación por unidad de área en un punto del flujo. Si nosotros hacemos girar un fluido dentro de un vaso de precipitado lleno, estamos impartiendo energía rotacional al fluido y estamos creando otra forma de energía: movimiento. Esta energía hace que el fluido sea impulsado hacia arriba al lado de las paredes del vaso de precipitado. Las características de todos los vórtices son baja presión en centro del vórtice y alta presión hacia fuera del vórtice.

Las bombas centrífugas magnéticas están constituidas por una carcasa rígida externa en forma de cono por cuyo vértice se efectúa la entrada de fluido. Dentro de este cono se disponen otros conos apilados (3 en el caso de la BioPump), que al girar sobre su propio eje producen una presión negativa sobre el punto de entrada y empujan el fluido del circuito dentro de la bomba (fig. 5). Una vez que la sangre entra en la cabeza arterial, la energía cinética es transmitida a la sangre por los conos rotatorios generando presión en la bomba y permitiendo que la sangre se dirija hacia el punto de salida. En la entrada y salida del cabezal de la bomba no existen dispositivos oclusivos. Si los conos están parados y no rotan, la sangre puede pasar. Se utilizan cánulas de derivación para conectar el ventrículo a la bomba.

El flujo que proporcionan las bombas centrífugas es de tipo continuo, no pulsátil. La cabeza de la bomba se instala en una consola portátil que dispone de un imán rotatorio y transmite el movimiento a los conos internos. El sistema electrónico de la consola nos permite conocer la velocidad de los conos (revoluciones por minuto). El gasto se calcula a través de un medidor de flujo situado en la salida del cabezal.



Figura 5. Fotografía de la bomba Biomédicus. Recipiente de polycarbonato con tres conos en su interior encajados uno sobre otro, con los dos conectores de entrada y salida.

La marca comercial de la consola es *550 Bio-Consola Medtronic Biomédicus*. Esta consola genera una fuerza electromotriz transmitida a través de un imán a otro imán en la bomba centrífuga (*Bio-Pump, BP-80 Médicus, Biomédicus*). En su cara posterior presenta dos conexiones, una para el flujo de la bomba (*Tx 50 Bio-Probe flow Transducer (transductor del flujo de la sonda, Medtronic Biomédicus)*), y otra para la unidad motora externa (*540 T External drive Mototr, Medtronic Biomédicus*). La bomba centrífuga puede acoplarse directamente en la parte posterior de la consola, o bien, en la unidad motora externa.

Las bombas Biomédicus tienen escasas complicaciones debidas a su uso, y el coste es relativamente bajo si lo comparamos con otros sistemas de asistencia.

En una revisión de 129 casos, Noon y cols.¹³² muestran que un número importante de pacientes con daño reversible miocárdico postcardiotomía se beneficiaron de un soporte temporal mediante una bomba centrífuga. En esta serie, los pacientes presentaron varias complicaciones que incluyen coagulopatía, insuficiencia o incluso fallo renal, sepsis, déficits neurológicos, fallo ventricular, arritmias y muerte; el 56,3% de los pacientes fueron destetados del soporte mecánico y el 21% fue dado de alta vivo. Las causas de la muerte incluyeron fallo ventricular (62,4%), arritmias (12,9%), triage (cese de medidas de soporte vital) (6,9%), infarto de miocardio perioperatorio o paro cardíaco (0,5%), coagulopatía (4,0%), sepsis (4,0%), fallo del injerto (3,0%), y las relacionadas con el dispositivo (1,0%). La única muerte relacionada con el dispositivo se debió a un desplazamiento de la cánula venosa en la unidad de cuidados intensivos, que ocasionó una exanguinación. Complicaciones relacionadas con el dispositivo fueron vistas en el 1,6% de los pacientes¹³².

1.2.3 Asistencia mecánica circulatoria parcial y total

Durante la sístole de la AMC, la válvula de la cánula de entrada se encuentra cerrada y la válvula de la cánula de salida abierta, de modo que la sangre mantiene un flujo direccionado hacia la aorta y no regresa al ventrículo izquierdo. Durante la diástole de la AMC se abre la cánula de entrada (permitiendo la entrada de sangre a la máquina desde el ventrículo izquierdo) y se cierra la válvula de salida.

La AMC puede producir una descarga total del ventrículo (AMC total), tratando de dar el mayor gasto cardiaco descargando de forma completa el ventrículo nativo, o bien pueden realizar una descarga parcial (AMC parcial) dando suficiente asistencia al ventrículo nativo para mantener un correcto flujo circulatorio, y así el ventrículo nativo puede ayudar con su propio gasto. Esto último es importante cuando usamos una AMC como puente a la recuperación del ventrículo nativo.

En la literatura se discute acerca de qué tipo de asistencia es la mejor. Algunos autores ^{133, 134} defienden el soporte total, otros ^{135, 136} opinan que el soporte parcial puede presentar más beneficios porque la asistencia total puede producir atrofia de los miocitos.

1.2.4 Asistencia mecánica circulatoria y flujo de órganos

En la actualidad, la evidencia clínica indica que la perfusión y la función de los órganos diana están bien mantenidos durante períodos prolongados de apoyo con un dispositivo de AMC ^{122, 137}. La perfusión de los órganos no parece verse afectada por los tipos de flujo (pulsátil frente no-pulsátil) de AMC en un modelo de fracaso cardíaco crónico ¹³⁸.

Bajo circunstancias de circulación crónica sin pulso, Saïto y cols. ¹³⁹ no encontraron diferencias en la histología de los órganos diana (cerebro, riñones, hígado, y corazón) en asistencia pulsátil y continua en un modelo experimental en ovejas. Tampoco encontraron diferencias en la presión arterial media, aunque sí en los niveles de renina en plasma (siendo más elevados en los

animales con dispositivo de flujo continuo); esto podría ser debido a una respuesta de adaptación a la falta de presión sanguínea. También hallaron un adelgazamiento de la capa media de la aorta ascendente en ovejas con AMC no-pulsátil frente a las ovejas control ¹³⁹. De hecho, las resistencias vasculares sistémicas se elevan durante el uso de AVM de flujo continuo frente a las de flujo pulsátil ¹⁴⁰.

1.2.5 Asistencia mecánica circulatoria y respuesta inflamatoria

Interleukinas y Factor de necrosis tumoral

La inflamación juega un papel importante en la patogénesis del fracaso cardíaco ^{141, 142}. El **TNF- α** , y las **interleukinas** IL-1 β , IL-1 α e IL-6 son clasificadas como citoquinas proinflamatorias en las respuestas primarias del huésped y la reparación de los tejidos ¹⁴³. Las fuentes productoras de citoquinas en el fracaso cardíaco son múltiples e incluyen el sistema inmune, los tejidos periféricos, y el fallo cardíaco por si mismo ¹⁴⁴. La hipótesis de la producción extramiocárdica de citoquinas por endotoxinas bacterianas causantes de daño en la perfusión tisular y de una hipoxia tisular ¹⁴⁵ parece más probable. Anker y cols. ¹⁴⁶ desarrollaron esta hipótesis de la activación inmunológica secundaria a una exposición de endotoxinas bacterianas, debido a episodios repetidos de edema intestinal, hipoperfusión intestinal, y la consecuente translocación bacteriana ¹⁴⁶. De hecho, son más altos los niveles

séricos de endotoxinas en los pacientes con fracaso cardíaco y edema, y disminuyen con tratamiento diurético ¹⁴⁷.

Estudios clínicos demuestran que los pacientes con fracaso cardíaco presentan un aumento del TNF- α y de las IL-6, IL-1 β e IL-2 ^{142, 148, 149}. En descompensaciones agudas de pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo se han encontrado aumentos de la IL-6 y de la proteína C reactiva (PCR), comparados con pacientes con FEVI conservada ¹⁵⁰.

La manera en que las citoquinas proinflamatorias afectan a la función mecánica cardíaca se diferencia en dos fases. La fase temprana se caracteriza por una rápida activación de los mecanismos de señalización celular interrelacionados entre sí, incluyendo respuestas celulares mediadas por esfingolípidos, fosfolípidos, óxido-nítrico sintetasa (NOS) y óxido-nítrico (NO). La respuesta puede ser estimuladora o depresora cardíaca, dependiendo del estado redox y metabólico, de la magnitud de la adaptación cardíaca y respuestas reflejas, y del efecto sinérgico o antagónico de las citoquinas mediadoras. Esta primera fase temprana va seguida de una fase tardía más prolongada de depresión uniforme de la contractilidad basal y estimulada ¹⁵¹.

En estudios experimentales, las citoquinas estimulan el remodelado del ventrículo izquierdo ¹⁵² y la reversión aguda de la disfunción contráctil ^{153, 154}. El fracaso multiorgánico tras cirugías mayores, incluida la cirugía cardíaca, se atribuye a las citoquinas proinflamatorias TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8 ^{155, 156}.

Pacientes portadores de AMC

El contacto de la sangre con las superficies artificiales de las AMC está asociado a alteraciones del sistema inmunológico y de la coagulación ^{157, 158}. Los pacientes portadores de estos dispositivos presentan alteraciones de mediadores de respuesta inflamatoria y de estrés oxidativo ^{126, 155, 159, 160}: TNF, C3a, C5a, IL-6, IL-10, PCR, y por ello riesgo de daño orgánico (daño neurológico, pulmonar, renal, hepático, etc). Sin embargo, los niveles séricos de estas citoquinas pro-inflamatorias no tienen un papel bien definido. Lo que sí está establecido es que la optimización perioperatoria de los pacientes a los que se les va a implantar estos dispositivos es fundamental para disminuir la morbi-mortalidad. Un aumento en las citoquinas séricas induce interacciones entre los neutrófilos y el endotelio, hipercoagulopatía intravascular y conlleva un fracaso microcirculatorio ¹⁶¹. Para una exitosa implantación de una AMC, ésta debe hacerse antes de que se produzca una hiper-citoquinemia en el paciente con fracaso cardíaco, es decir, es fundamental realizar una selección adecuada de los pacientes y definir el momento adecuado de la implantación ^{160, 162}.

El uso de la AMC está asociado a un mejor pronóstico cuando se producen cambios favorables en los niveles séricos de estos mediadores ^{156, 163}, siendo los niveles séricos de IL-6 e IL-8 predictores de pronóstico en los pacientes con AMC que se encuentran en espera de trasplante cardíaco ¹⁶⁴. La implantación de la AMC da como resultado, a corto plazo, un descenso en los niveles del TNF- α , y de la IL-6, sin embargo, no se producen cambios en el CD14 ni en el receptor de TNF, sugiriendo que el proceso fisiopatológico

resultante en la respuesta inflamatoria no es alterado por la implantación de una AMC ¹⁶⁵.

El TNF- α juega un papel importante en la inflamación celular pulmonar mediada por los macrófagos. Su producción inicia una cascada de respuestas involucrando la expresión de moléculas de adhesión y citoquinas, expresadas tanto en células inmunológicas como no-inmunológicas (ej., células epiteliales, fibroblastos) dando como resultado la infiltración del tejido pulmonar dañado o infectado por células inflamatorias ¹⁶⁶. El TNF- α es un potente inotrópico negativo. El miocardio normal no expresa el TNF- α pero sí expresa los dos receptores de éste. Sin embargo, en el corazón disfuncionante, hay un aumento en la expresión de TNF- α ¹⁶⁷. También parece estimular, junto con la IL-1 β , la producción de óxido nítrico (NO) a través del estímulo de la óxido-nítrico sintetasa (iNOS) independiente del calcio ^{168, 169}. Concentraciones “fisiológicas” bajas de NO pueden proteger a los miocitos frente al estrés mecánico y a la noradrenalina, mientras que concentraciones “fisiológicas” más altas parecen causar un descenso en el número de miocitos y deprimen así la contractilidad miocárdica ¹⁶⁹. La NO de origen cardíaco inhibe la respuesta inotrópica positiva a la estimulación beta-adrenérgica en humanos con disfunción del ventrículo izquierdo. El TNF- α induce apoptosis en los miocitos y células endoteliales, contribuyendo al fracaso cardíaco ¹⁵⁴.

La IL-6 es una citoquina con un amplio espectro de efecto inmunológico, tanto humoral como celular ¹⁴². Se produce en respuesta a una infección, a la IL-1, al interferón gamma, y al TNF- α y tiene una vida media plasmática menor de 6 horas ¹⁷⁰. La IL-1 es un mediador involucrado en la reacción inflamatoria

post-infarto que media en el remodelado del corazón dilatado a través de la activación de acciones específicas de leucocitos y fibroblastos ¹⁷¹.

Péptido natriurético cerebral

Los péptidos natriuréticos comprenden una familia de hormonas vasoactivas que juegan un papel importante en la regulación de la homeostasis cardiovascular y renal ¹⁷². Una forma de evaluar la respuesta neurohumoral se basa en la determinación de los niveles de **péptido natriurético cerebral** (PNC ó BNP= brain natriuretic peptide). Aunque la determinación del péptido natriurético auricular parece un mejor predictor de la disfunción del ventrículo izquierdo, el PNC plasmático parece que complementa a los factores pronósticos tras un infarto agudo de miocardio al ser independiente de la supervivencia a largo plazo ¹⁷³. Los niveles de PNC reflejan una descompensación en el estado hemodinámico, ya que su liberación al torrente sanguíneo es proporcional a la distensión ventricular causada por una sobrecarga volumétrica ^{159, 174}. La implantación de una asistencia ventricular conlleva la descarga de los ventrículos nativos revirtiendo la situación de desequilibrio de la volemia entre los ventrículos, lo que podría normalizar el estado neurohumoral. La determinación de los niveles séricos de PNC podría ser un marcador para decidir el momento ideal de la implantación de la AMC, pero también para hacer un seguimiento de la eficacia terapéutica, y de la recuperación clínica ¹⁷⁵.

Sistema del complemento

El **sistema del complemento** es un mecanismo de defensa proteolítico humoral basado en una cascada que comprende alrededor de 35 diferentes proteínas solubles y unidas a la membrana ¹⁷⁶. El sistema del complemento forma parte del sistema inmune innato y actúa a través de una controlada y limitada proteólisis de proteínas mediante la activación de tres vías: la “vía clásica”, la “vía alternativa” y la “vía de la lectina”. Las tres vías convergen en la formación de complemento C3 y C5 y en la vía final que activa la formación del complejo de ataque de membrana ¹⁷⁶. A nivel cardíaco, el C3 activado (C3a) causa taquicardia, alteraciones en la conducción auriculo-ventricular, fallo de la contractilidad del ventrículo izquierdo, vasoconstricción coronaria, y liberación de histamina tras inyecciones en células cardíacas aisladas de cerdo ¹⁷⁷. Niveles elevados de C3c (un producto de conversión estable de C3) se han relacionado con menor nivel de remodelado adverso y mejor supervivencia en pacientes con fracaso cardíaco sistólico estable ¹⁷⁸.

Proteínas de choque térmico

Las citoquinas aumentan los niveles séricos de proteínas protectoras en el corazón, incluyendo las **proteínas de choque térmico** (Hsp, del inglés *Heat Shock Proteins*) ^{179, 180}. Descubiertas en 1962 en la mosca *Drosophila* en respuesta a aumentos de temperatura. Estas proteínas se encuentran en prácticamente todos los tejidos animales ¹⁸¹. Se ha visto que su expresión está regulada por situaciones de estrés, incluyendo aumentos de temperatura e

isquemia ¹⁸². En modelos animales, la sobre-expresión de Hsp70 (proteína de choque térmico de 70.000 daltons) ¹⁸³ ejerce un efecto protector sobre las células cardíacas frente a las lesiones de isquemia ^{184, 185}. Los niveles séricos de Hsp70 aumentan de forma gradual a medida que avanza el fallo cardíaco, pudiendo tener implicaciones en detecciones precoces del estadio B de la ACC/AHA (anomalías estructurales sin clínica) y permitiendo así monitorizar a los pacientes de alto riesgo ¹⁸⁶.

Marcadores de estrés oxidativo

El **sistema redox** es esencial para el mantenimiento de la homeostasis celular ya que mantiene un balance de óxido-reducción, preservando el equilibrio entre la producción de pro-oxidantes generados como resultado del metabolismo celular y los sistemas de defensa anti-oxidantes. La pérdida en este balance lleva a un estado de **estrés oxidativo** ¹⁸⁷ que no es más que un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno y la capacidad del sistema biológico de detoxificar rápidamente los reactivos intermedios o reparar el daño resultante. Este daño consiste en la formación de radicales libres de oxígeno (RLO) como son el anión superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo (OH^\cdot) durante el periodo de reperfusión ¹⁸⁸.

Los radicales libres son moléculas que contienen un electrón no apareado, que los hace sumamente reactivos y capaces de dañar a otras moléculas transformándolas a su vez en moléculas muy reactivas, una reacción

en cadena que causa daño oxidativo. Las especies reactivas se forman como productos del metabolismo de los radicales libres, y aunque no todas son radicales libres, son moléculas oxidantes que se transforman fácilmente en radicales libres lo que les confiere la característica de ser compuestos muy dañinos para las células. Estas especies reactivas dañan tanto al ADN como a las proteínas transportadoras ¹⁸⁹.

Las especies reactivas del oxígeno (ROS) y las especies reactivas de nitrógeno (RNS) juegan un importante papel en la regulación de la supervivencia celular. En general, niveles moderados de ROS/RNS pueden funcionar como señales promotoras de proliferación celular, sin embargo, grandes aumentos de ROS/RNS pueden conducir a la muerte celular. Bajo condiciones fisiológicas, el equilibrio entre la formación y la eliminación de ROS/RNS mantiene la función apropiada de las proteínas sensibles al redox, asegurando la homeostasis redox en la que las células responden de manera adecuada a los estímulos endógenos y exógenos. Alteraciones de la homeostasis redox conducen al estrés oxidativo ¹⁹⁰. Los ROS incluyen iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos ¹⁹¹. Los RNS con mayor significación fisiológica el óxido nítrico (NO) y el peroxinitrito (ONOO⁻).

El NO es un radical libre descubierto como mediador intracelular en 1980, cuando se estudiaban los mecanismos de acción de los nitratos como fármacos vasodilatadores ¹⁹². Es un radical pequeño y gaseoso con una alta afinidad para la interacción con hemoproteínas ferrosas como la guanilato ciclasa soluble y la hemoglobina ¹⁹³. El NO se produce por la oxidación de L-arginina en L-citrulina, proceso catalizado por las óxido nítrico sintasas (NOS)

que utilizan nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) y oxígeno como sustratos ¹⁹⁴.

La enzima NOS presenta tres isoformas: la NOS neuronal (nNOS; tipo I), la NOS inducible (iNOS; tipo II), y la NOS endotelial (eNOS; tipo III). Muchos tejidos expresan una o dos de estas tres isoformas. Las nNOS y eNOS son expresadas en respuesta a incrementos de la concentración del calcio intracelular ¹⁸⁷. La isoforma iNOS o tipo II se expresa de forma inducible en macrófagos en respuesta a mediadores inflamatorios (citoquinas, lipopolisacáridos, etc.) y su actividad es independiente del calcio ¹⁹⁵.

El NO media numerosos procesos fisiológicos: relajación del músculo liso vascular y no vascular, neurotransmisión periférica y central, activación plaquetaria y fototransducción ¹⁹⁶. A nivel vascular el NO actúa como un potente modulador local del tono vascular y de la hemostasis. El NO producido por el endotelio de los vasos actúa sobre las células musculares lisas vasculares o sobre las del mismo endotelio, produciendo un efecto final de relajación celular que se traduce en vasorelajación y alteración de la permeabilidad del endotelio vascular.

Hay poca evidencia de que la producción endógena de NO en el corazón sano juegue un papel importante en la modulación directa de la función cardíaca sistólica. En estados patológicos (cardiopatía dilatada, sepsis, rechazo de injerto) se piensa que el aumento en las concentraciones de NO a nivel miocárdico puede ser debido a la inducción de iNOS dentro de los miocitos, así como a la infiltración de células inflamatorias, pero la situación en el corazón del ser humano sigue estando poco clara ¹⁹⁷.

1.3 JUSTIFICACIÓN

Tras el análisis previo realizado, encontramos:

- Que los dispositivos de AMC son una opción terapéutica en los pacientes que se encuentran en lista de espera de trasplante cardiaco. Estos dispositivos son la solución a la escasez de donantes.
- Que los dispositivos de AMC tienen como misión mantener la perfusión de los órganos, sin embargo se asocian a complicaciones que pueden llevar al fracaso multiorgánico.
- Que es fundamental la optimización perioperatoria (tipo de dispositivo de AMC, monitorización y fármacos) en la implantación del dispositivo de AMC. Nuestro grupo de investigación ha desarrollado una línea de investigación en el afán de contribuir a dicha optimización, en la que se ha estudiado cuál es el dispositivo de AMC más adecuado en lo que se refiere al flujo de los órganos ¹⁹⁸.
- Que los fármacos anestésicos volátiles (sevoflurano) tienen un efecto beneficioso sobre el flujo de los órganos frente a los anestésicos intravenosos (propofol), en cirugía cardiovascular.
- Que no existen, o al menos no hemos sido capaces de encontrar trabajos en la literatura que comparen ambos anestésicos (sevoflurano y propofol) en los dispositivos de AMC.

En este trabajo trataremos de dilucidar la importancia de la optimización de los fármacos anestésicos (propofol versus sevoflurano) en los dispositivos de AMC, y proponer el protocolo más óptimo en cuanto al flujo de los órganos.

2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La anestesia inhalatoria con agentes halogenados (sevoflurano) ha demostrado una superioridad frente a la anestesia intravenosa (propofol) en lo que se refiere al flujo de los órganos en cirugía cardiovascular. Sin embargo, en los pacientes con AMC aún no hay evidencia de cuál de las dos es superior en lo que se refiere al flujo de los órganos, la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo en los pacientes portadores de estos dispositivos.

2.1- HIPÓTESIS

Como hipótesis de trabajo sugerimos, que el sevoflurano produce un efecto protector sobre el flujo de los órganos frente al propofol en los dispositivos de AMC (H_1), asumiendo como hipótesis nula (H_0) el hecho de que el sevoflurano no produce este efecto.

2.2- OBJETIVOS

1. **Objetivo principal:** estudiar el efecto del sevoflurano y propofol en el flujo de los órganos en un dispositivo de AMC de flujo continuo.

2. Objetivos secundarios:

2.1. Estudiar el efecto del sevoflurano y propofol en las variables hemodinámicas, de gasometría arterial y hematológicas en un dispositivo de AMC de flujo continuo.

2.2. Estudiar el efecto del sevoflurano y propofol en los marcadores plasmáticos de daño tisular en un dispositivo de AMC de flujo continuo.

2.3. Estudiar el efecto del sevoflurano y propofol en los marcadores plasmáticos de respuesta inflamatoria y de estrés oxidativo en un dispositivo de AMC de flujo continuo.

2.3- PLANTEAMIENTO

En este trabajo, para el cumplimiento de los objetivos, se ha planteado el siguiente diseño:

- Se ha seleccionado como animal de experimentación al cerdo minipig, macho.
- Estudio experimental comparativo randomizado de dos grupos (sevoflurano versus propofol) según el hipnótico utilizado en el mantenimiento anestésico en la AMC:

PROPOFOL (Grupo PROP, n=5)

SEVOFLURANO (Grupo SEVO, n=5)

- Método utilizado:

1. Medición del flujo de los órganos mediante la técnica de microesferas de colores^{199, 200}.
2. Estudio de las variables hemodinámicas mediante el catéter de arteria pulmonar.
3. Estudio de las variables de gasometría arterial y hematológicas, y medición de los marcadores de daño tisular, de respuesta inflamatoria y de estrés oxidativo mediante la extracción de muestras de sangre arterial.

- Variables del estudio:

1. Variable principal: microesferas de colores.
2. Variables secundarias: parámetros hemodinámicos y de gasometría arterial, marcadores de daño tisular, respuesta inflamatoria y estrés oxidativo.

- Las variables anteriormente descritas se estudiaron en tres momentos:

- Antes del clampaje aórtico (Basal).
- Antes de iniciar la asistencia ventricular (AAs).
- Transcurridos 30 minutos de la asistencia parcial (AP 30').

3.- MATERIAL Y MÉTODO

3.1. Material

3.1.1- Animal de experimentación

El animal utilizado en este estudio fue el cerdo minipig macho. Estos animales pertenecen a una línea desarrollada por Sachs en el Instituto Nacional de la Salud en Bethesda (Maryland, Estados Unidos) ²⁰¹ como modelo animal para la investigación en el trasplante de órganos, mediante la selección de tres genotipos homocigotos independientes en relación con el complejo mayor de histocompatibilidad.

Los animales proceden de la granja que el Instituto Tecnológico de Desarrollo Agrario (ITDA) de la Consejería de Medio Ambiente de la Comunidad de Madrid posee en el Complejo Agropecuario de Aranjuez. El ITDA es un establecimiento autorizado inscrito con el número EX 013-C en el Registro Oficial de Establecimientos de cría, suministradores y usuarios de animales para la experimentación y otros fines científicos de la Comunidad de Madrid según la Orden de 4 de agosto de 1989 (BOCM de 24 de agosto). En este centro los cerdos se encuentran en instalaciones construidas específicamente para ganado porcino, similares a las de una granja convencional, que garantizan su bienestar. El traslado del cerdo desde la granja hasta las instalaciones de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón se realiza 24 horas antes del procedimiento quirúrgico en una jaula individualizada, en la que permanece hasta el momento de la intervención. El animalario dispone de un ambiente

controlado con temperatura de 20-22°C y humedad relativa del 55%.

Toda manipulación de los animales se llevó a cabo según las normas recogidas en la Directiva 2010/63/UE y RD 53/2013 sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos. Fue concedida la aprobación del Comité de Ética de Experimentación animal y del Comité de Investigación del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

3.1.2- Quirófano e instalaciones

El estudio se realizó en la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, con número de registro ES280790000087.

Las experiencias fueron realizadas en el quirófano (fig. 6). Éste incluye dos mesas quirúrgicas que permiten buena movilidad en todos los planos del espacio, cuatro lámparas quirúrgicas de alta intensidad y equipo de instrumental quirúrgico estándar así como material de microcirugía, material específico de cirugía cardíaca y material anestésico.

El procesamiento de las muestras se realizó en el laboratorio de biología molecular de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental.



Figura 6. Vista panorámica del quirófano de la Unidad de Cirugía Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM).

3.1.3- Material anestésico

3.1.3.1- Fármacos anestésicos

Los fármacos anestésicos empleados en el estudio fueron:

- Ketamina (Ketolar® 50mg/mL, Parke-Davis, Madrid, España)
- Sulfato de Atropina (Atropina®1mg/mL, Braun Medical, Tarragona, España)
- Propofol (Diprivan® 1%, Astra Zeneca, Madrid, España)
- Sevoflurano (Sevorane®, Abbot Laboratories S.A., España)
- Fentanilo (Fentanest®0,15 mg/3 mL, Kern Pharma, Barcelona, España)
- Besilato de atracurio (Tracrium®25 mg/2,5 mL, GlaxoSmithKline, España)

3.1.3.2- Material fungible

- Abbocath nº20G para canalización de vena periférica en oreja izquierda.
- Tubo endotraqueal: Para la intubación orotraqueal se utilizó un tubo estándar del nº 5,5 o del 6, dependiendo del peso del espécimen, modelo Murphy con balón.
- Catéteres vasculares colocados mediante la técnica de Seldinger para canalizar la arteria y vena femorales (9 y 7,5 F respectivamente).
- Catéter de Swan-Ganz (S-G) o catéter de arteria pulmonar (7,5 F Swan-Ganz CCombo catheter, Edwards Lifesciences, Irvine, California, Estados Unidos).

3.1.3.3- Sistemas de monitorización: hemodinámica y ventilatoria

Monitorización Hemodinámica

- Monitor con electrocardiograma continuo y presión arterial invasiva (Siemens SC 9000, Siemens Medical Systems, MA, Estados Unidos).
- Monitor de gasto cardíaco continuo y oximetría (Vigilance, Edwards Critical-Care Division, Irvine, California, Estados Unidos).
- Desfibrilador con palas externas e internas (HVE, Miami, Estados Unidos).

Monitorización Ventilatoria

- Respirador Dräger SA 1 (Dräger Medical AG, Lübeck, Alemania) (fig. 7).

- Capnógrafo Ohmeda 5250 RGM con pulsioximetría (General Electric Health Care, Estados Unidos) (fig. 8).
- Analizador de gases en sangre (GEM®Premiere 3000, Virginia, Estados Unidos) (fig. 9).



Figura 7. Respirador
Dräger SA 1.



Figura 8.Capnógrafo
Ohmeda.



Figura 9.Analizador de
gases en sangre
GEM®Premiere.

3.1.4- Dispositivo de asistencia mecánica circulatoria

El dispositivo de asistencia mecánica circulatoria empleado en el estudio fue la bomba Biomédicus 540 (Medtronic®, Minneapolis, Estados Unidos).

La bomba Biomédicus es un dispositivo de flujo continuo, de localización extracorpórea, siendo posible la asistencia univentricular o biventricular. La bomba Biomédicus está compuesta de una estructura acrílica rígida no móvil, con una entrada y salida dispuestas entre ellas en ángulo recto. El mecanismo

móvil o impulsor está compuesto de varios conos paralelos que son impulsados magnéticamente mediante un motor externo dispuesto en la consola de control. Dicho motor impulsa el disco metálico localizado en la base del dispositivo mediante fuerzas magnéticas, por lo que no existe una continuidad entre el motor y el disco metálico de la bomba (fig. 10).

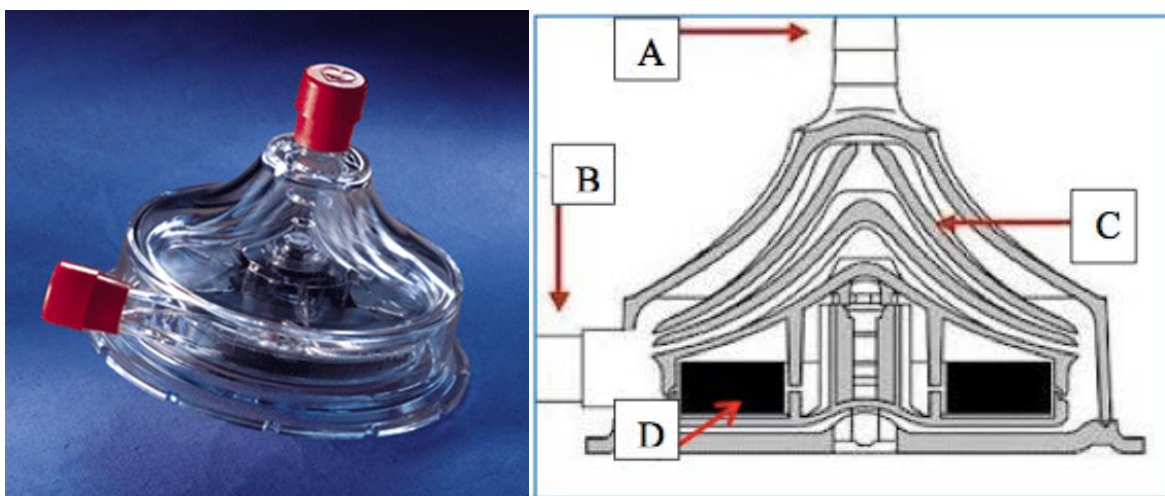


Figura 10. Fotografía y esquema de la bomba Biomédicus: Entrada del flujo (A), Salida del flujo (B), Conos (rotor) (C), Disco metálico impulsor (D).

Tras el purgado de la bomba y la conexión con las cánulas de entrada y salida, ésta es acoplada al motor de la consola (fig. 11).



(A)

(B)

Figura 11. Motor de la consola, una vez implantada la bomba Biomédicus. Cánula entrada del flujo sanguíneo desde el ventrículo (izquierda) (A); Cánula de salida del flujo sanguíneo hacia la aorta (derecha) (B).

Consola de control

La consola empleada en el estudio fue la *Consola Biomédicus* (Medtronic Biomedicus® Inc., Eden Prairie Minn.) de la bomba centrífuga Biomédicus (fig. 12). Esta consola incluye el motor donde se adapta la bomba centrífuga en su parte frontal. El panel de mandos presenta una gran simplicidad, ya que este tipo de bomba modifica el flujo dependiendo de las revoluciones del motor. También dispone de un sistema de alarmas para evitar una elevada presión negativa en el circuito, así como un sistema de parada si se detecta aire en interior del circuito, lo cual conllevaría un elevado riesgo de embolismos aéreos.



Figura 12. Consola Biomédicus: dos consolas independientes entre sí controlan los flujos y las revoluciones por minuto de la bomba.

Cánulas

La cánula arterial empleada en el estudio, fabricada por nuestro grupo de investigación, está compuesta por una prótesis de PTFE (Goretex®) de 10 mm de diámetro unida a un conector de policarbonato Jostra 3/8-1/2 (MAQUET GmbH & Co. KG). Para el drenaje del ventrículo izquierdo se utilizó una cánula Medtronic ultraflex de 23 F (Medtronic Inc., Minneapolis, Estados Unidos). Esta cánula está diseñada originalmente para el drenaje venoso de la aurícula derecha durante la circulación extracorpórea. Está perforada en una sola etapa, con pared fina anillada, resistente al acodamiento. La punta es multiperforada, y ofrece un buen perfil de succión si se posiciona adecuadamente (para ello se realizó una marca para calcular la profundidad de colocación de la misma). Para su conexión a la asistencia se utilizó un conector de policarbonato Jostra 3/8-1/2 (Maquet GmbH & Co. KG).

Sistema de registro

- Transductores de presión (Edwards Lifesciences, Irving, California, Estados Unidos) para monitorizar la presión en la cánula de entrada y en la de salida del dispositivo.

- Medidores ultrasónicos del flujo sanguíneo, desarrollados en el Laboratorio de Circulación Artificial de la Unidad de Cirugía Experimental del Hospital General universitario Gregorio Marañón. Basados en placas electrónicas DIGIFLOW EXT1 (EMTEC®, Alemania) que se montan en soportes metálicos y se les añaden interfases con la electrónica apropiada para visualizar la medida de flujo. Las placas están provistas de una salida analógica que es la que utiliza el sistema de registro para monitorizar el flujo instantáneo. Colocamos un sensor de flujo en la cánula de salida del dispositivo, de modo que pudimos monitorizar y registrar de forma continua el flujo de la AMC.

- Ordenador portátil convencional (Para el control del dispositivo de asistencia) conectado a un registrador que integra las señales de entrada y las incorpora al software (presiones, flujos). El software de registro y control de la asistencia fue diseñado en el Laboratorio de Circulación Artificial de la Unidad de Cirugía Experimental del HGUGM.

3.1.5- Marcadores del flujo de los órganos

En nuestro estudio se utilizaron microesferas coloreadas para determinar la distribución del flujo de los órganos (Dye-Trak, Triton Technology Inc., San Diego, California, Estados Unidos). Las microesferas tienen un diámetro de 12 micras, inyectándose 1,5 millones de microesferas en cada momento del estudio.

3.1.5.1-REACTIVOS

- Alcohol Etílico (ETOH) (Sigma-Aldrich 27,074-1)
- Tween 80 (Sigma-Aldrich 27,436-4)
- Triton X-100 (Sigma-Aldrich 27,074-1)
- Hidróxido Potásico, pellets (FW 56,11) (Sigma-Aldrich 22,147-3)
- Ácido Clorhídrico 37% (Sigma-Aldrich 25,814-8)
- Azida sódica (FW 65.01) (Sigma-Aldrich 19,993-1)
- Dimetil Formamida (DMF) (Sigma-Aldrich 15,481-4)
- Etanol Acidificado (1l Etanol + 2 ml Ácido Clorhídrico)

3.1.5.2- SOLUCIONES

1. Solución para la digestión alcalina (1M SDA):

- 1- Poner 2.000 ml de agua destilada en un vaso de precipitado de 2 L.
- 2- Colocar sobre un agitador magnético con calefactor (a unos 50°C).
- 3- Poner en el vaso un imán de agitación y comenzar a agitar a alta

velocidad.

4- Añadir 112,22 gramos de pellets de hidróxido potásico al agua y agitar hasta que la solución esté clara.

5- Desconectar el calefactor y continuar agitando hasta que se alcance la temperatura ambiente.

6- Guardar la solución en botellas de plástico.

2. Solución acidificada de etanol

1- En un vaso de precipitado poner 1 litro de Etanol.

2- Añadir 2 mL de Ácido Clorhídrico (HCL al 37%) y agitar.

3- Guardar en botella de plástico.

4- Solución de HCL al 37% en Etanol al 0.2% volumen/volumen.

3. Solución Triton® X-100 al 10%

1- Poner 1800 mL de agua destilada en un vaso de precipitado de 2 L.

2- Colocar en un agitador magnético con calefactor ajustado a unos 50°C.

3- Colocar un imán agitador y agitar a alta velocidad.

4- Añadir 0,20 gramos de Azida Sódica al agua destilada.

5- Añadir 200 mL de Triton® X-100 y agitar hasta que la solución esté clara.

6- Desconectar el calefactor y dejar enfriar agitando hasta que la solución alcance la temperatura ambiente.

7- Guardar en botella de plástico.

4. Solución Tween® 80 al 10%

En un tubo de polipropileno de 15 ml añadir 4,5 ml de agua destilada y 0,5 ml de Tween® 80. Poner en un agitador rotatorio durante 15 minutos.

5. Solución Tween® 80 al 0.05% / Solución Salina (solución transportadora de microesferas, STM)

Mezcla de 99,5 mL de suero salino con 0,5 mL de la Solución Tween® 80 al 10%. Esta solución se utiliza para disolver las microesferas antes de inyectarlas.

3.1.5.3- MATERIAL

- 50 mL de STM.
- 4 tubos de polipropileno de 15 mL.
- Jeringas de 2, 5 y 10 mL (BD Plastipak®, Becton Dickinson, S.A., Madrid, España).
- Agujas intravenosas 21 G de 0,82 mm x 25,4 mm (Monojet Magellan®, Tyco Healthcare Group LP, Estados Unidos).
- Espectrofotómetro (Jenway® 6305, Reino Unido).
- Centrífuga refrigerada (Heraeus®, España).

3.1.5.4- PREPARACIÓN DE LOS TUBOS DE MICROESFERAS (ME)

1. Marcar los tubos con los colores de las ME que van a llevar.
2. Añadir a cada tubo 5 mL de STM.
3. Añadir 1,5 mL de microesferas amarillas al tubo de amarillas.
4. Añadir 1,5 mL de microesferas naranjas al tubo de naranjas.
5. Añadir 1,5 mL de microesferas violetas al tubo de violetas.
6. Enrasar todos los tubos a 10 mL con STM.
7. Tapar los tubos y agitar.
8. Dejar en nevera hasta su utilización.

3.1.6- Marcadores de respuesta inflamatoria.

1. Cuantificación de HSPA1A (Hsp72/Hsp70) ¹⁸⁰

- Kit de ELISA EKS-715 (Assay-Designs-Stressgen, Ann Arbor, Michigan, USA).

2. Factor Necrosis Tumoral-alfa (TNF- α)

- Técnica de ELISA comercial final (Quantikine® Porcine TNF- α , R&D Systems, Abingdon, UK).

3. Complemento 3 (C3)

- Técnica de ELISA sándwich comercial utilizando el *Porcine Complement 3 (C3) ELISA Kit* (Cat N° CSB-E06920p, Cusabio, Wuhan, Hubei Province 430223, P.R. China).

3.1.7- Marcador de estrés oxidativo: Oxido Nítrico (NO).

- Kit *Nitric Oxide Colorimetric Assay Kit* (Oxford Biomedical Research, Oxford, MI 48371, USA).

3.2. Método

3.2.1- Tipo de estudio

Estudio experimental comparativo randomizado (Microsoft Excel 2003) de dos grupos según el hipnótico utilizado en el mantenimiento anestésico de la experiencia:

- PROPOFOL (Grupo PROP, n=5)
- SEVOFLURANO (Grupo SEVO, n=5)

3.2.2- Método anestésico

Inicialmente se premedicó al animal con ketamina (20 mg/Kg) intramuscular (im) y atropina (0,04 mg/Kg) im. Posteriormente se procedió a la realización de la anestesia general aplicando el siguiente protocolo:

- 1- Monitorización electrocardiográfica continua para la obtención de la variable: - FC: frecuencia cardiaca.
- 2- Colocación del pulsioxímetro en la oreja del animal para la obtención de la saturación arterial de oxígeno.
- 3- Canalización de la vena marginal de la oreja.
- 4- Inducción anestésica con propofol 4mg/Kg intravenoso (iv) y fentanilo 2,5 µg/Kg iv.
- 5- Intubación orotraqueal y conexión al respirador en modo ventilación mecánica controlada por volumen con fracción inspirada de oxígeno de 1 y volumen corriente de 6-12 mL/Kg para mantener normocapnia.
- 6- Mantenimiento anestésico con propofol 11-12 mg/kg/h (grupo

PROPOFOL) o con sevoflurano entorno 1 CAM (2%) (grupo SEVOFLURANO), junto con fentanilo 2,5 µg/Kg/30 min y besilato de atracurio 0,3 mg/Kg/30 min.

7- Canalización de la arteria femoral derecha mediante técnica de Seldinger para el estudio de la variable:

- PA_m : presión arterial media sistémica

8- Canalización de la yugular interna derecha mediante técnica de Seldinger y colocación del catéter de arteria pulmonar para la obtención de las variables hemodinámicas:

- PAP_m : presión arterial pulmonar media
- PVC: presión venosa central
- PCP: presión capilar pulmonar
- GC: gasto cardiaco continuo
- Ic: índice cardiaco
- SvO₂: saturación venosa mixta
- RVS: resistencia vascular sistémica
- IRVS: índice de resistencia vascular sistémica
- RVP: resistencia vascular pulmonar
- IRVP: índice de resistencia vascular pulmonar
- VS: volumen sistólico
- IVS: índice volumen sistólico
- ITSVI: índice de trabajo del ventrículo izquierdo
- ITSVD: índice de trabajo del ventrículo derecho
- T^a: temperatura

9. Mediante gasometrías arteriales hemos obtenido los parámetros:

- PaO_2 : presión arterial de oxígeno
- PaCO_2 : presión arterial de dióxido de carbono
- HCO_3^- : bicarbonato
- pH

10. Hemograma para el estudio de los parámetros hematológicos:

- Hb: hemoglobina
- Hcto: hematocrito
- Plaquetas
- Hematíes

El estudio de las variables hemodinámicas, de gasometría arterial y hematológicas se realizaron en 3 momentos del estudio:

- Antes del clampaje aórtico (Basal).
- Antes de iniciar la asistencia ventricular (AAs).
- Transcurridos 30 minutos de la asistencia parcial (AP 30').

3.2.3. Método quirúrgico

En todas las experiencias se aplicó el siguiente protocolo quirúrgico:

1. Realización de esternotomía media (con sierra portátil Stryker), con disección por planos hasta el esternón, realizándose hemostasia del músculo y del plano celular subcutáneo con electrocauterio (Valleylab).

2. Una vez expuesto el mediastino anterior se colocó un separador (de Finocchietto), y se realizó resección del timo. En este punto de la intervención las dos venas mamarias internas se disecaron y ligaron para evitar laceraciones accidentales y pérdida de sangre, permitiendo una mayor separación de las tablas esternales sin riesgo de lesión de la vena innominada. Posteriormente se realizó la apertura del pericardio en T invertida, colocando puntos firmes de tracción consiguiendo una adecuada exposición del corazón.

3. Colocación de un Abbocath 14G en la orejuela izquierda para administrar la solución de las microesferas de colores, vía idónea para una adecuada homogenización y distribución posterior por los tejidos ²⁰².

4. Separación de la arteria pulmonar y aorta para realizar posteriormente un clampaje lateral de la aorta (fig. 13).

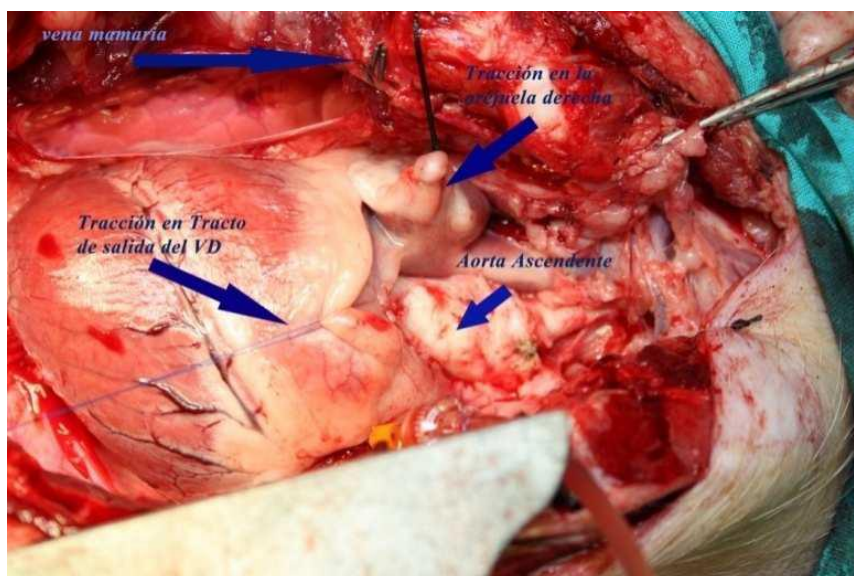


Figura 13. Separación aorta y arteria pulmonar.

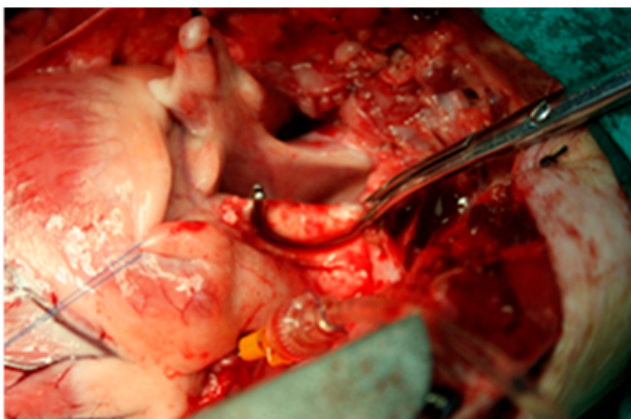
5. Administración de heparina sódica iv al animal (4 mg/Kg).

6. Cinco minutos después de la administración de la heparina se realizó el clampaje lateral de la aorta torácica ascendente (clampaje parcial, clamp de Derra) (fig. 14A). Posteriormente se realizó una aortotomía longitudinal de 1,5 cm, y la anastomosis de la cánula eferente a la aorta (mediante sutura de polipropileno de 5/0, Prolene) (fig. 14B).

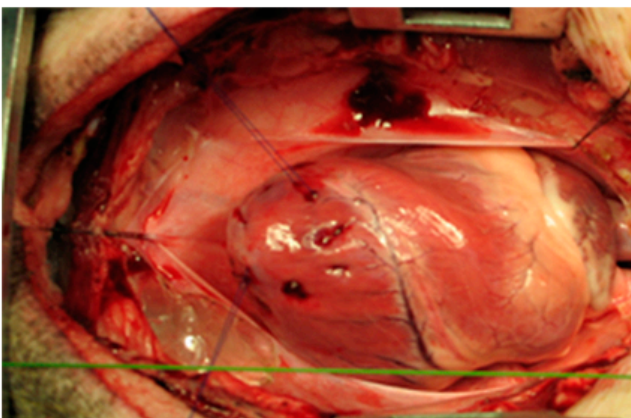
7. Tras completar la anastomosis se colocó un “clamp” de tubos en la cánula y se procedió al desclampaje lateral aórtico.

8. Se implantó la cánula aferente o del ápex ventricular izquierdo. Para ello se realizaron dos suturas circulares o en “bolsa de tabaco” en la punta del ventrículo izquierdo (usando una sutura de polipropileno de 3/0, Prolene) para posteriormente pasar cada una por sendos torniquetes desechables. Después se realizó una incisión en cruz en el centro de ambas bolsas (bisturí nº 14) y se dilató con una pinza de Crile. Finalmente se insertó la cánula aferente por este orificio mediante movimientos rotacionales. Se anudaron 2 ligaduras uniendo los torniquetes y la cánula (fig. 14C).

A



B



C

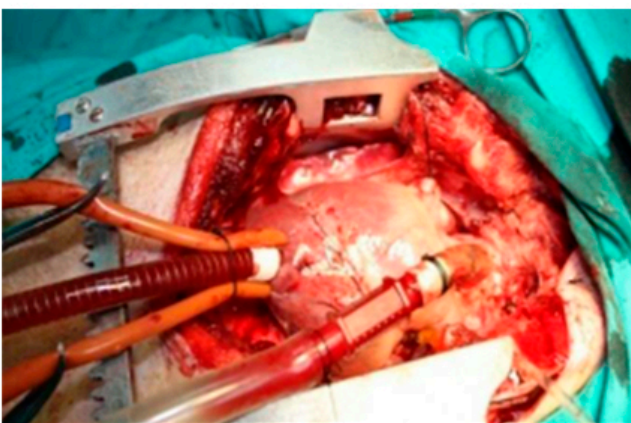


Figura 14. Clampaje lateral de la aorta torácica ascendente (A). Exposición ápex ventrículo y colocación suturas circulares (B). Cánula de drenaje ventrículo izquierdo (aferente) y Cánula aórtica (eferente) (C).

3.2.4. Método del estudio del flujo de los órganos

En este estudio se utilizaron microesferas de colores para medir el flujo sanguíneo en los distintos tejidos, método ya descrito en la literatura^{199, 200, 203} y utilizado por nuestro grupo de investigación en estudios previos¹⁹⁸. El principio básico de las técnicas de depósito para la medida de flujos regionales consiste en que el depósito es proporcional al flujo (por unidad de volumen o masa de tejido), es decir, que la fracción de gasto cardíaco que irriga una región en particular está definida por el depósito fraccionado del marcador depositado en dicha zona²⁰⁰. La idea es que los marcadores depositados dan una medida por unidad de volumen de tejido a nivel de los capilares. En principio, es mejor medir el flujo por unidad de tejido extravascular puesto que la fracción de sangre de un órgano no es la fracción metabolizante del órgano. La medida estándar es “flujo por gramo de tejido total”²⁰⁰. Y es así como el uso de diferentes microesferas coloreadas en diferentes momentos nos permite comparar el flujo en diferentes momentos analizando el número de microesferas coloreadas depositadas en cada órgano.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La inyección de microesferas de colores se realizó a través de la aurícula izquierda del animal.

MOMENTOS ADMINISTRACIÓN MICROESFERAS

Las microesferas se administraron en 3 momentos del estudio:

- Antes del clampaje aórtico (Basal): microesferas BLANCAS.
- Momento Basal (una vez colocada la asistencia, antes de su puesta en marcha) (AAs): microesferas AMARILLAS.
- Asistencia Parcial (después de 30 minutos de asistencia parcial) (AP 30): microesferas VIOLETAS.

ÓRGANO A ESTUDIAR

Se estudiaron los siguientes órganos: cerebro (lóbulo frontal derecho e izquierdo), corazón (ventrículos derecho e izquierdo), riñón (polo inferior de ambos riñones), pulmón (lóbulo medio del pulmón derecho), hígado (lóbulo izquierdo) e intestino delgado (íleon terminal).

PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS DE TEJIDO

Una vez obtenidas las muestras de los órganos se aplicó el siguiente protocolo:

Obtención y almacenamiento

Obtener una muestra de tejido de unos 3 gramos (de cada órgano a estudiar) y colocarla en un tubo de polipropileno de 15 mL. Las muestras pueden permanecer en nevera (0-40°C) durante 2-3 días o pueden permanecer a temperatura ambiente durante cortos periodos de tiempo.

Procedimiento de control

Añadir 10.000 microesferas azules de control (100 μ L) de una solución control de microesferas azules agitadas constantemente a cada tubo.

Protocolo Digestión Alcalina

1. Se añaden 6 mL de SDA a los tubos de 15 mL. Posteriormente se colocan los tubos en una estufa a 50°C durante toda la noche. Por la mañana se abren los tubos para dejar escapar el gas acumulado, y después se agitan en vórtice durante 15-30 segundos. La mezcla de tejido deberá estar completamente homogeneizada, y los tubos se colocarán de nuevo en la estufa durante 1 hora más.

2. Después de la hora adicional, repetir la agitación con vórtice. Inspeccionar los tubos y si aparecen partículas de tejido sin digerir repetir el procedimiento con la estufa a 60 °C hasta la digestión total.

3. Cuando haya finalizado el proceso de digestión, retirar los tubos de la estufa y rellenarlos con agua destilada a 50 °C hasta la marca superior del tubo. Tapar los tubos y mezclarlos bien con agitación manual e inversión.

4. Centrifugar los tubos 15 minutos a 1500 g (2500 rpm) y aspirar el sobrenadante verde-marrón de cada tubo sin aspirar el pellet.

5. Resuspender el pellet con 10% Tritón X-100. Usar 12 mL en los tubos de 15 mL. Los pasos siguientes requerirán sonicación o agitación con vórtice para ayudar al proceso de digestión. Como se procesa cerebro, se sustituye el Tritón al 10% por Tritón al 15% y se repiten los pasos 5 y 6 dos veces.

6. Centrifugar otra vez los tubos 5 minutos a 1.500 g y aspirar el sobrenadante de cada tubo sin aspirar el pellet.

7. Resuspender el pellet con Etanol acidificado. Usar 12 mL en los tubos de 15 mL. Mezclar con el vórtice o el sonicador para deshacer el pellet. Limpiar el sonicador con alcohol después de cada utilización.

8. Centrifugar los tubos 5 minutos a 1.500 g y aspirar el sobrenadante de cada tubo sin aspirar el pellet.

9. Resuspender el pellet con alcohol etílico. Usar 12 mL en los tubos de 15 mL. Mezclar con el vórtice o el sonicador para deshacer el pellet. Limpiar el sonicador con alcohol después de cada utilización.

10. Centrifugar otra vez los tubos 5 minutos a 1.500 g y aspirar el sobrenadante de cada tubo sin aspirar el pellet.

Recuperación de las microesferas y análisis del colorante

Antes de realizar el análisis de los colorantes de microesferas se realizó la calibración de la línea base del espectrofotómetro. Esta calibración se realizó con un “scan” con solo disolvente en la cubeta. El “scan” se realizó sobre las longitudes de onda de 350 a 700 nm.

Protocolo de Recuperación de microesferas y colorante por evaporación:

1. Dejar evaporar el pellet y la pequeña cantidad de Alcohol Etílico a temperatura ambiente durante la noche. La evaporación se puede acelerar con

una estufa a 50°C pero si se superan los 50°C el tubo de plástico puede absorber algo del colorante.

2. Añadir 250 µL del disolvente (DMF) a las microesferas secas en cada tubo y agitar con vórtice.

3. Dejar reposar los tubos durante 15 minutos como mínimo para permitir que el disolvente extraiga el colorante de todas las microesferas. Agitar los tubos con vórtice otra vez y centrifugarlos a 1.500 g durante 5 minutos para formar un pellet con las microesferas vacías y cualquier resto remanente. Aspirar el sobrenadante con una pipeta Pasteur cuidadosamente para no aspirar nada del pellet del fondo.

4. Colocar el sobrenadante en la cubeta del espectrofotómetro para medir la absorbancia.

- Blanco: 370 nm
- Amarillo: 448 nm
- Violeta: 594 nm
- Azul: 670 nm

CÁLCULO DEL NÚMERO DE MICROESFERAS

El cálculo del número de microesferas se basa en la absorbancia de una solución control de 5.000 microesferas (ME) para cada color utilizado.

- 1- El número absoluto de microesferas de una muestra se obtiene dividiendo su absorbancia (Abs) por la absorbancia de 5.000

microesferas del mismo color multiplicado por 5.000:

$$N^{\circ} \text{ ME (muestra)} = [\text{Abs (muestra)} / \text{Abs (5000 ME)}] \times 5.000$$

2- Una vez calculado ese número hay que corregirlo por el número de microesferas azules de control. A cada tubo con la muestra de tejido se le añaden 10.000 microesferas azules de control para estimar las microesferas que se pueden perder durante el procesado de las muestras:

$$N^{\circ} \text{ ME (corregidas por azules)} = [N^{\circ} \text{ ME (muestra)} / N^{\circ} \text{ ME (azules)}] \times 10^5$$

3- La siguiente corrección la efectuamos por el número de microesferas que se inyectan al animal. Se han inyectado 1,5 millones de microesferas en cada inyección:

$$N^{\circ} \text{ ME (por millón)} = N^{\circ} \text{ ME (corregidas por azules)} \\ / \text{ millones de ME inyectadas}$$

4- Por último debemos corregir el número de microesferas por gramo (g) de tejido analizado:

$$N^{\circ} \text{ ME (por millón y g)} = N^{\circ} \text{ ME (por millón)} / \text{ peso (g) de la muestra de tejido}$$

Se obtiene al final el número de microesferas por millón y gramo de tejido. Para el estudio de los flujos tisulares se han calculado los porcentajes de variación de las microesferas antes de asistencia respecto al momento basal (antes de clampaje aórtico), y a los 30 minutos de asistencia parcial respecto al momento antes de iniciar la asistencia ¹⁹⁸.

3.2.5- Método del estudio de marcadores de daño tisular

La muestra de sangre se obtiene de la arteria femoral derecha del animal. Esta es trasladada al laboratorio central del HGUGM donde se analizan las siguientes determinaciones bioquímicas:

- ALT: alanina aminotransferasa
- AST: aspartato aminotransferasa
- GGT: gamma-glutamyl-transpeptidasa
- Bilirrubina
- FA: fosfatasa alcalina
- LDH: lactato deshidrogenasa
- Creatinina
- Urea
- Ácido Láctico

Las determinaciones bioquímicas anteriormente descritas se realizaron en 3 momentos del estudio:

- Antes del clampaje aórtico (Basal).
- Antes de iniciar la asistencia ventricular (AAs).
- Transcurridos 30 minutos de la asistencia parcial (AP 30').

3.2.6- Método del estudio de la respuesta inflamatoria

La sangre se obtiene de la arteria femoral derecha del animal, en un volumen aproximado de 10 mL por muestra que se recogen en dos tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) como anticoagulante.

Se centrifugan a 3.600 rpm durante 15 min a 4°C y el sobrenadante se alícuota en tubos eppendorf de 1,5 mL. Se conservan a -80°C hasta su procesamiento.

1. Cuantificación de HSPA1A (Hsp72/Hsp70)

Se cuantificó HSPA1A en muestras de plasma diluidas 1:5 mediante el kit de ELISA EKS-715 siguiendo las instrucciones del fabricante. El test EKS-715 reconoce la HSPA1A recombinante y la forma nativa en plasma y suero, y no tiene reactividad cruzada con HSPA8 (Hsp70 constitutiva).

Se prepara una curva de calibración con 6 puntos, partiendo de un estándar de [Hsp70] = 10 µg/mL, obteniendo un intervalo de 12,5 -0,20 ng/mL, así como un blanco de reacción. Se pipetea por duplicado 100 µl de los estándares y las muestras de plasma (diluidas 1:5). La Hsp70 circulante se une al anticuerpo monoclonal formando un complejo que queda fijado a la microplaca. La adición de anticuerpos policlonales de conejo específicos contra estas proteínas y un sustrato de tetrametilbenzidina, genera un color azul de intensidad proporcional a la cantidad de Hsp70 de cada muestra. La reacción se para añadiendo 2H₂SO₄ 2N. La intensidad de color producido, se lee a una longitud de onda de 450 nm (referencia 540-570 nm). La concentración de

Hsp70 de las muestras, expresada en ng/mL, se obtiene por interpolación en la curva estándar bilogarítmica, de las absorbancias obtenidas en las muestras desconocidas. Los coeficientes de variación intra- e inter-ensayos fueron <10%. La linealidad fue de 0,34-6,25 ng/mL y la sensibilidad de 0,30 ng/mL.

2. Factor de Necrosis Tumoral alfa

EL TNF- α se cuantifica por duplicado en muestras de plasma no diluidas mediante técnica de ELISA comercial final. de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La concentración de TNF α , se obtiene por interpolación sobre curva patrón, de regresión lineal y rango de 375 pg/mL-11,7 pg/mL.

La mínima dosis detectable de TNF- α porcino es de 2,8-5,0 pg/mL con una sensibilidad media de 3,7 pg/mL. No se ha detectado reactividad cruzada o interferencias con otras interleuquinas porcinas.

3. Complemento 3

El C3 se cuantifica en muestras de plasma porcino sin diluir mediante técnica de ELISA sándwich comercial utilizando el *Porcine Complement 3 (C3) ELISA Kit*. Para aumentar la sensibilidad del kit, las muestras se incubaron en la placa durante 20h a 4°C y posteriormente se siguieron las instrucciones del fabricante. La curva patrón se elaboró a partir de estándares de 300 pg/mL-9,4 pg/mL.

Las determinaciones de los biomarcadores de respuesta inflamatoria anteriormente descritos se realizaron en 3 momentos del estudio:

- Antes del clampaje aórtico (Basal).
- Antes de iniciar la asistencia ventricular (AAs).
- Transcurridos 30 minutos de la asistencia parcial (AP 30').

3.2.7- Método del estudio del estrés oxidativo: medición del NO

El plasma de los cerdos se diluyó 1:25 tras optimizar el desarrollo del kit con el que se cuantificó, *Nitric Oxide ColorimetriC Assay Kit*.

A partir de una solución stock de 500 μM de NO y por diluciones seriadas se elabora una curva patrón de entre 50 y 0,5 μM .

El kit permite cuantificar con exactitud hasta 1pmol/ μL \approx 1 μM de NO.

La absorbancia final de las muestras se lee en un espectrofotómetro dotado con un filtro para una $\lambda = 540 \text{ nm}$.

La determinación de óxido nítrico se realizó en 3 momentos del estudio:

- Antes del clampaje aórtico (Basal).
- Antes de iniciar la asistencia ventricular (AAs).
- Transcurridos 30 minutos de la asistencia parcial (AP 30').

3.2.8- Desarrollo de las experiencias

Los animales fueron asignados a uno de los 2 grupos de estudio (grupo PROP y grupo SEVO). Una vez anestesiado el animal y colocado el dispositivo de AMC, se comenzó la experiencia propiamente dicha.

El catéter de arteria pulmonar nos permitió medir el gasto cardiaco (previo al funcionamiento de la AMC), valor que nos sirvió como referencia del gasto cardiaco basal, que utilizamos para estimar el flujo en asistencia parcial.

Para entrar en asistencia parcial, ajustamos el flujo de la asistencia para conseguir el 50% del gasto cardiaco basal. El dispositivo de AMC permaneció en fase de asistencia parcial durante 30 minutos. Estos ajustes fueron controlados principalmente por el sensor de flujo colocado en la cánula eferente del dispositivo de AMC.

Mediciones

Para estudiar el flujo de los órganos se administraron microesferas de colores en 3 momentos de la experiencia:

- Antes del clampaje aórtico (Basal).
- Antes de iniciar la asistencia ventricular (AAs).
- Transcurridos 30 minutos de la asistencia parcial (AP 30').

Se realizaron en los 3 momentos del estudio anteriormente descritos:

1. Estudios hemodinámicos
2. Gasometrías arteriales
3. Determinaciones hematológicas
4. Determinaciones de marcadores de daño tisular
5. Determinaciones de biomarcadores de respuesta inflamatoria
6. Determinaciones de óxido nítrico

Finalizado el estudio, el animal fue sacrificado con cloruro potásico y se obtuvieron biopsias del cerebro (lóbulo frontal derecho e izquierdo), ventrículo izquierdo (endocardio y epicardio), ventrículo derecho, hígado (lóbulo izquierdo), pulmón (lóbulo medio del pulmón derecho), riñón (polo inferior de ambos riñones) e intestino delgado (íleon terminal) para la realización del estudio del flujo sanguíneo tisular.

3.2.9- Método estadístico

Como se ha indicado en apartados anteriores, la hipótesis del estudio se centra en la demostración objetiva de la superioridad de un protocolo anestésico (sevoflurano) en el flujo de los órganos en los dispositivos de AMC. Por lo tanto, el objetivo principal del estudio, desde un punto de vista numérico, se centra en la demostración de un aumento significativo en el valor medio de los parámetros que nos informan sobre la existencia de dicha superioridad

(medición del flujo de los órganos mediante la técnica de microesferas de colores).

Tamaño muestral

Teniendo en cuenta la variable principal de estudio, flujo de los órganos, hemos calculado el tamaño muestral con el programa GRANMO.

El tamaño muestral se ha prefijado en función de otros estudios similares⁵⁹. Con 5 cerdos en cada grupo, se obtiene una potencia del 90% para detectar diferencias entre las medias de PROPOFOL y SEVOFLURANO de 50 % o más. Se asume un riesgo alfa del 5% y una desviación típica de 25 %.

Este tamaño muestral ha permitido detectar como estadísticamente significativas la mayoría de las comparaciones realizadas entre los 2 grupos en el flujo de los diferentes órganos.

Estadística descriptiva

Para las variables cuantitativas continuas se calculó la media como medida de tendencia central, y el error estándar de la media (SEM) como medida de dispersión.

Estadística Inferencial

En el caso de las variables continuas, en primer lugar se analizó si la variable seguía una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov). En caso de asumir normalidad, se aplicó la t de Student para muestras independientes. Significación estadística $P < 0.05$.

Todos los datos obtenidos fueron introducidos y analizados con el paquete estadístico SPSS 20.0 para Windows (IBM Corp., Armonk, New York, USA) y S-PLUS 6.1.

4.- RESULTADOS

Distribución de la edad, peso y talla en los dos grupos experimentales

Los dos grupos de estudio, el grupo sevoflurano y el grupo propofol, no mostraron diferencias significativas en la edad, peso y talla de los animales (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de la edad, peso y talla en los dos grupos experimentales, grupo Propofol y grupo Sevoflurano.

	PROPOFOL (n = 5)	SEVOFLURANO (n = 5)	p
Edad (días)	126 ± 10	143 ± 7	0,28
Peso (Kg)	25 ± 3	34 ± 1	0,052
Talla (cm)	87 ± 1	97 ± 2	0,07

Los valores se expresan en media ± SEM (error estándar de la media). n = número de cerdos.

4.1. Efecto de los anestésicos sobre las variables hemodinámicas

Para estudiar el comportamiento hemodinámico en los dos grupos, propofol y sevoflurano, se han obtenido las mediciones realizadas con el electrocardiograma, el catéter de presión arterial invasiva (insertado en la arteria femoral) y el catéter de arteria pulmonar (catéter de Swan-Ganz).

Se han comparado las mediciones realizadas en los dos grupos en los 3 tiempos estudiados: antes de realizar el clampaje (Basal), antes de iniciar la asistencia (AAs) y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30').

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en ninguno de los 3 tiempos estudiados, en la frecuencia cardiaca, en la presión arterial sistémica (sistólica, diastólica y media), en la presión de la arteria pulmonar (sistólica, diastólica y media), en la presión venosa central, ni en la presión capilar pulmonar (tabla 2).

Tabla 2. Variables Hemodinámicas I: mediciones antes del clampaje (Basal), antes de la asistencia (AAs) y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30') en el grupo Propofol y en el grupo Sevoflurano.

	PROPOFOL (n = 5)	SEVOFLURANO (n = 5)	p
FC (latidos/min)			
Basal	107 ± 4	96 ± 9	0,289
AAs	95 ± 4	89 ± 9	0,546
AP 30'	101 ± 6	101 ± 6	0,964
PAS (mmHg)			
Basal	109 ± 5	97 ± 6	0,203
AAs	100 ± 3	105 ± 6	0,632
AP 30'	85 ± 11	103 ± 8	0,227
PAD (mmHg)			
Basal	63 ± 4	56 ± 7	0,435
AAs	52 ± 3	50 ± 4	0,677
AP 30'	53 ± 6	59 ± 6	0,530
PA_m (mmHg)			
Basal	80 ± 5	70 ± 7	0,260
AAs	70 ± 3	65 ± 5	0,384
AP 30'	65 ± 8	74 ± 7	0,404
PAPS (mmHg)			
Basal	24 ± 2	30 ± 2	0,066
AAs	29 ± 3	31 ± 2	0,632
AP 30'	34 ± 2	40 ± 3	0,081
PAPD (mmHg)			
Basal	17 ± 2	20 ± 1	0,105
AAs	18 ± 1	18 ± 1	0,543
AP 30'	20 ± 2	26 ± 3	0,145
PAP_m (mmHg)			
Basal	19 ± 2	24 ± 1	0,064
AAs	23 ± 2	25 ± 2	0,506
AP 30'	27 ± 1	33 ± 3	0,083
PVC (mmHg)			
Basal	13 ± 2	17 ± 1	0,189
AAs	15 ± 1	15 ± 1	0,856
AP 30'	14 ± 3	16 ± 2	0,584
PCP (mmHg)			
Basal	16 ± 1	20 ± 1	0,056
AAs	18 ± 1	18 ± 1	0,471
AP 30'	15 ± 0,5	19 ± 1	0,052

FC, frecuencia cardiaca; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PA_m, presión arterial media; PAPS, presión arterial pulmonar sistólica; PAPD, presión arterial pulmonar diastólica; PAP_m, presión arterial pulmonar media; PVC, presión venosa central; PCP, presión capilar pulmonar. Los valores se expresan como media ± SEM. n = número de cerdos.

La saturación venosa mixta, el gasto cardiaco, el índice cardiaco, el volumen sistólico, y el índice de volumen sistólico fueron similares en ambos grupos (propofol y sevoflurano) en los 3 momentos de estudio (Tabla 3). Tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el flujo administrado por la asistencia (propofol vs sevoflurano, $0,95 \pm 0,09$ vs $1 \pm 0,09$, $p=0,639$).

Tabla 3. Variables Hemodinámicas II: mediciones antes del clampaje (Basal), antes de la asistencia (AAs) y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30') en el grupo Propofol y en el grupo Sevoflurano.

	PROPOFOL (n = 5)	SEVOFLURANO (n = 5)	p
SvO₂ (%)			
Basal	82 ± 4	81 ± 3	0,837
AAs	77 ± 4	82 ± 3	0,429
AP 30'	82 ± 1	89 ± 3	0,150
GC (l/min)			
Basal	2,6 ± 0,3	3,1 ± 0,5	0,373
AAs	2,4 ± 0,3	3 ± 0,3	0,185
AP 30'	2,5 ± 0,4	3,1 ± 0,4	0,347
IC (l/min/m²)			
Basal	3,6 ± 0,4	3,4 ± 0,5	0,766
AAs	3,3 ± 0,5	3,4 ± 0,3	0,921
AP 30'	3,6 ± 0,7	3,5 ± 0,4	0,825
VS (ml)			
Basal	24 ± 2	34 ± 6	0,133
AAs	25 ± 4	35 ± 6	0,168
AP 30'	26 ± 5	31 ± 5	0,469
IVS (ml/m²)			
Basal	33 ± 3	37 ± 6	0,537
AAs	35 ± 5	40 ± 6	0,521
AP 30'	37 ± 8	36 ± 6	0,878

SvO₂, saturación de oxígeno venosa mixta; GC, gasto cardiaco; IC, índice cardiaco; VS, volumen sistólico; IVS, índice de volumen sistólico. Los valores se expresan como media ± error típico de la media. n = número de cerdos.

Las resistencias vasculares sistémicas, las resistencias vasculares pulmonares y ambos índices de resistencias vasculares sistémicas y pulmonares fueron similares en ambos grupos (propofol y sevoflurano) en los 3 momentos de estudio. Tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la temperatura (tabla 4).

Tabla 4. Variables Hemodinámicas III: mediciones antes del clampaje (Basal), antes de la asistencia (AAs) y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30') en el grupo Propofol y en el grupo Sevoflurano. Se han reflejado las mediciones de la temperatura en los diferentes tiempos en los dos grupos.

	PROPOFOL (n = 5)	SEVOFLURANO (n = 5)	p
RVS (din/seg/cm ⁵)			
Basal	2270 ± 299	1971 ± 991	0,796
AAs	2213 ± 379	1488 ± 162	0,183
AP 30'	1526 ± 195	1633 ± 308	0,792
RVP (din/seg/cm ⁵)			
Basal	118 ± 16	139 ± 34	0,921
AAs	246 ± 103	175 ± 31	0,528
AP 30'	323 ± 56	376 ± 86	0,637
IRVS (din/seg/cm ⁵ /m ²)			
Basal	1641 ± 203	1701 ± 756	0,945
AAs	1583 ± 199	1368 ± 143	0,450
AP 30'	1128 ± 173	1433 ± 234	0,351
IRVP (din/seg/cm ⁵ /m ²)			
Basal	118 ± 16	139 ± 34	0,587
AAs	171 ± 65	159 ± 32	0,877
AP 30'	217 ± 37	339 ± 85	0,269
T^a (°C)			
Basal	36,3 ± 0,3	36,7 ± 0,2	0,587
AAs	35,1 ± 0,2	35,9 ± 0,3	0,080
AP 30'	33,9 ± 0,4	34,6 ± 0,4	0,332

RVS, resistencias vasculares sistémicas; RVP, resistencias vasculares pulmonares; IRVS, índice de resistencias vasculares sistémicas; IRVP, índice de resistencias vasculares pulmonares; T^a, temperatura Los valores se expresan como media ± SEM. n = número de cerdos.

4.2. Efecto de los anestésicos sobre las variables de la gasometría arterial y hematológicas

4.2.1. Variables de la gasometría arterial

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la oxigenación arterial, los valores arteriales de pH, bicarbonato y de PaCO_2 entre los dos grupos (propofol vs. sevoflurano) en ninguno de los tres tiempos estudiados (tabla 5).

Tabla 5. Variables de la gasometría arterial: mediciones antes del clampaje (Basal), antes de la asistencia (AAs) y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30') en el grupo Propofol y en el grupo Sevoflurano.

	PROPOFOL (n = 5)	SEVOFLURANO (n = 5)	p
pH			
Basal	7,49 ± 0,03	7,49 ± 0,02	0,957
AAs	7,40 ± 0,03	7,45 ± 0,02	0,314
AP 30'	7,35 ± 0,03	7,37 ± 0,02	0,583
PaO₂ (mmHg)			
Basal	513 ± 27	407 ± 64	0,182
AAs	503 ± 24	425 ± 42	0,147
AP 30'	492 ± 43	483 ± 25	0,867
PaCO₂ (mmHg)			
Basal	34 ± 3	37 ± 3	0,501
AAs	35 ± 2	38 ± 2	0,428
AP 30'	38 ± 3	42 ± 3	0,322
HCO₃⁻ (mEq/L)			
Basal	26 ± 1	28 ± 1	0,195
AAs	22 ± 1	26 ± 1	0,073
AP 30'	21 ± 1	24 ± 1	0,052

PaO₂, presión arterial de oxígeno; PaCO₂, presión arterial de dióxido de carbono; HCO₃⁻, bicarbonato. Los valores se expresan como media ± SEM. n = número de cerdos.

4.2.2. Variables hematológicas

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la glucemia, en la hemoglobina, en el hematocrito y en el recuento de hematíes y plaquetas entre los dos grupos (propofol y sevoflurano) en ninguno de los tres tiempos estudiados (tabla 6).

Tabla 6. Variables hematológicas: mediciones antes del clampaje (Basal), antes de la asistencia (AAs) y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30') en el grupo Propofol y en el grupo Sevoflurano.

	PROPOFOL (n = 5)	SEVOFLURANO (n = 5)	p
Glucemia (mg/dL)			
Basal	71 ± 5	68 ± 5	0,635
AAs	67 ± 4	77 ± 12	0,477
AP 30'	146 ± 71	71 ± 14	0,377
Hb (g/dL)			
Basal	7,4 ± 0,6	8,8 ± 0,5	0,144
AAs	7 ± 0,1	7,4 ± 0,4	0,337
AP 30'	8 ± 0,5	8,3 ± 0,7	0,730
Hcto (%)			
Basal	20,7 ± 1,8	25,7 ± 1,6	0,079
AAs	19,7 ± 0,3	21,9 ± 1,2	0,148
AP 30'	22,5 ± 1,4	24,5 ± 2,0	0,452
Hematíes (10E6/ μ L \pm 10E3)			
Basal	4,10 ± 322	4,95 ± 269	0,079
AAs	3,67 ± 182	4,65 ± 389	0,053
AP 30'	4,10 ± 468	5,25 ± 437	0,110
Plaquetas (10E3/ μ L)			
Basal	369 ± 49	359 ± 67	0,910
AAs	331 ± 50	340 ± 60	0,911
AP 30'	447 ± 92	243 ± 42	0,096

Hb, hemoglobina, Hcto, hematocrito. Los valores se expresan como media \pm SEM. n = número de cerdos.

4.3. Efecto de los anestésicos sobre las variables bioquímicas: marcadores de daño tisular

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los marcadores de daño tisular (AST, ALT, bilirrubina, GGT, FA, LDH, Creatinina y ácido láctico) entre los dos grupos (propofol vs. sevoflurano) en el momento antes del clampaje aórtico (Basal) excepto en la urea basal en el grupo sevoflurano que fue significativamente más baja (tabla 7).

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los marcadores de daño tisular (AST, ALT, bilirrubina, GGT, FA, LDH, Creatinina, urea y ácido láctico) entre los dos grupos (propofol y sevoflurano) en el momento antes de iniciar la asistencia (AAs) (tabla 7).

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los marcadores de daño tisular (AST, GGT, FA, LDH, creatinina, urea y ácido láctico) entre los dos grupos (propofol y sevoflurano) en el momento tras 30 minutos en asistencia parcial (AP 30'). Sin embargo, sí se encontró una disminución estadísticamente significativa en los marcadores ALT y bilirrubina en el grupo sevoflurano respecto al grupo propofol en el momento tras 30 minutos en asistencia parcial (AP 30') (tabla 7).

Tabla 7. Variables bioquímicas de marcadores de daño tisular: mediciones antes del clampaje (Basal), antes de la asistencia (AAs) y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30') en el grupo Propofol y en el grupo Sevoflurano.

	PROPOFOL (n = 5)	SEVOFLURANO (n = 5)	p
ALT (U/L)			
Basal	33 ± 2	26 ± 1	0,054
AAs	29 ± 2	25 ± 2	0,221
AP 30'	29 ± 2	23 ± 2*	0,048
AST (U/L)			
Basal	35 ± 3	32 ± 5	0,667
AAs	50 ± 10	35 ± 3	0,116
AP 30'	94 ± 46	44 ± 3	0,358
Bilirrubina (mg/dL)			
Basal	0,32 ± 0,10	0,18 ± 0,05	0,273
AAs	0,25 ± 0,06	0,13 ± 0,02	0,081
AP 30'	0,24 ± 0,02	0,12 ± 0,04*	0,028
GGT (U/L)			
Basal	50 ± 6	43 ± 5	0,398
AAs	63 ± 12	55 ± 8	0,584
AP 30'	62 ± 22	47 ± 8	0,496
FA (U/L)			
Basal	95 ± 7	76 ± 6	0,073
AAs	82 ± 8	72 ± 8	0,428
AP 30'	89 ± 12	79 ± 7	0,507
LDH (U/L)			
Basal	395 ± 43	401 ± 41	0,915
AAs	330 ± 19	331 ± 13	0,943
AP 30'	374 ± 18	347 ± 27	0,420
Creatinina (mg/dL)			
Basal	0,51 ± 0,02	0,59 ± 0,03	0,059
AAs	0,44 ± 0,03	0,57 ± 0,06	0,085
AP 30'	0,45 ± 0,03	0,47 ± 0,03	0,596
Urea (mg/dL)			
Basal	28,2 ± 1,5	22,8 ± 1,1*	0,024
AAs	27,2 ± 2,2	22,2 ± 0,9	0,059
AP 30'	28,2 ± 2,6	22,2 ± 1,2	0,053
Ácido Láctico (mmol/L)			
Basal	1,1 ± 0,1	1 ± 0,1	0,550
AAs	1,5 ± 0,5	1,1 ± 0,2	0,453
AP 30'	1,5 ± 0,3	1,2 ± 0,2	0,434

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; GGT, gamma-glutamyl-transpeptidasa; FA, fosfatasa alcalina; LDH, lactato deshidrogenasa. Los valores se expresan en media ± SEM. *p≤0,05 vs sevoflurano (AP 30 min). n = número de cerdos.

4.4. Efecto de los anestésicos sobre la respuesta inflamatoria y estrés oxidativo

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las proteínas de choque térmico (Hsp70), C3a, TNF α y NO entre los dos grupos (propofol y sevoflurano) en ninguno de los tres tiempos estudiados (tabla 8).

Tabla 8. Variables de la respuesta inflamatoria: mediciones antes del clampaje (Basal), antes de la asistencia (AAs) y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30') en el grupo Propofol y en el grupo Sevoflurano.

	PROPOFOL (n = 5)	SEVOFLURANO (n = 5)	p
Hsp70 (ng/ml)			
Basal	5,12 \pm 1,11	4,08 \pm 0,27	0,386
AAs	5,68 \pm 1,49	4,55 \pm 0,48	0,489
AP 30'	5,10 \pm 0,87	3,98 \pm 0,12	0,268
C3a (ng/ml)			
Basal	22,35 \pm 4,75	13,11 \pm 4,10	0,191
AAs	18,92 \pm 3,29	13,26 \pm 3,77	0,301
AP 30'	18,46 \pm 3,12	14,1 \pm 4,85	0,479
TNFα (pg/ml)			
Basal	42,70 \pm 8,24	33,56 \pm 16,70	0,615
AAs	29,16 \pm 0,92	34,68 \pm 10,68	0,566
AP 30'	1.503,45 \pm 15,12	1.471,54 \pm 32,53	0,372
ON (μM)			
Basal	610,06 \pm 33,96	732,61 \pm 129,93	0,514
AAs	418,12 \pm 66,44	691,27 \pm 11,81	0,143
AP 30'	280,81 \pm 121,08	478,65 \pm 50,20	0,325

Hsp70, proteína de choque térmico de 70.000 daltons; C3a, complemento C3 activado; TNF, factor de necrosis tumoral; ON, óxido nítrico. Los valores se expresan en media \pm SEM (error estándar de la media). n = número de cerdos.

4.5. Efectos de los anestésicos sobre las microesferas

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el flujo sanguíneo cerebral entre los dos grupos (propofol vs. sevoflurano) antes del inicio de la asistencia (tabla 9, fig. 15).

Sin embargo, sí se ha encontrado un aumento del flujo sanguíneo cerebral estadísticamente significativo tras 30 minutos de asistencia parcial en ambos hemisferios cerebrales en el grupo sevoflurano respecto al grupo propofol (tabla 9, fig.15).

Tabla 9. Microesferas en ambos hemisferios cerebrales, antes de la asistencia (AAs) y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30'), en el grupo Propofol y en el grupo Sevoflurano.

	PROPOFOL (n = 5)	SEVOFLURANO (n = 5)	p
LÓBULO FRONTAL DERECHO (%)			
AAs	112 ± 7	132 ± 10	0,152
AP 30'	91 ± 11	171 ± 19**	0,008
LÓBULO FRONTAL IZQUIERDO (%)			
AAs	105 ± 5	128 ± 10	0,109
AP 30'	95 ± 9	176 ± 25*	0,048

Los valores se expresan en media ± SEM. *p≤0,05 vs sevoflurano (AP 30 min), **p≤0,01 vs sevoflurano (AP 30 min). n = número de cerdos.

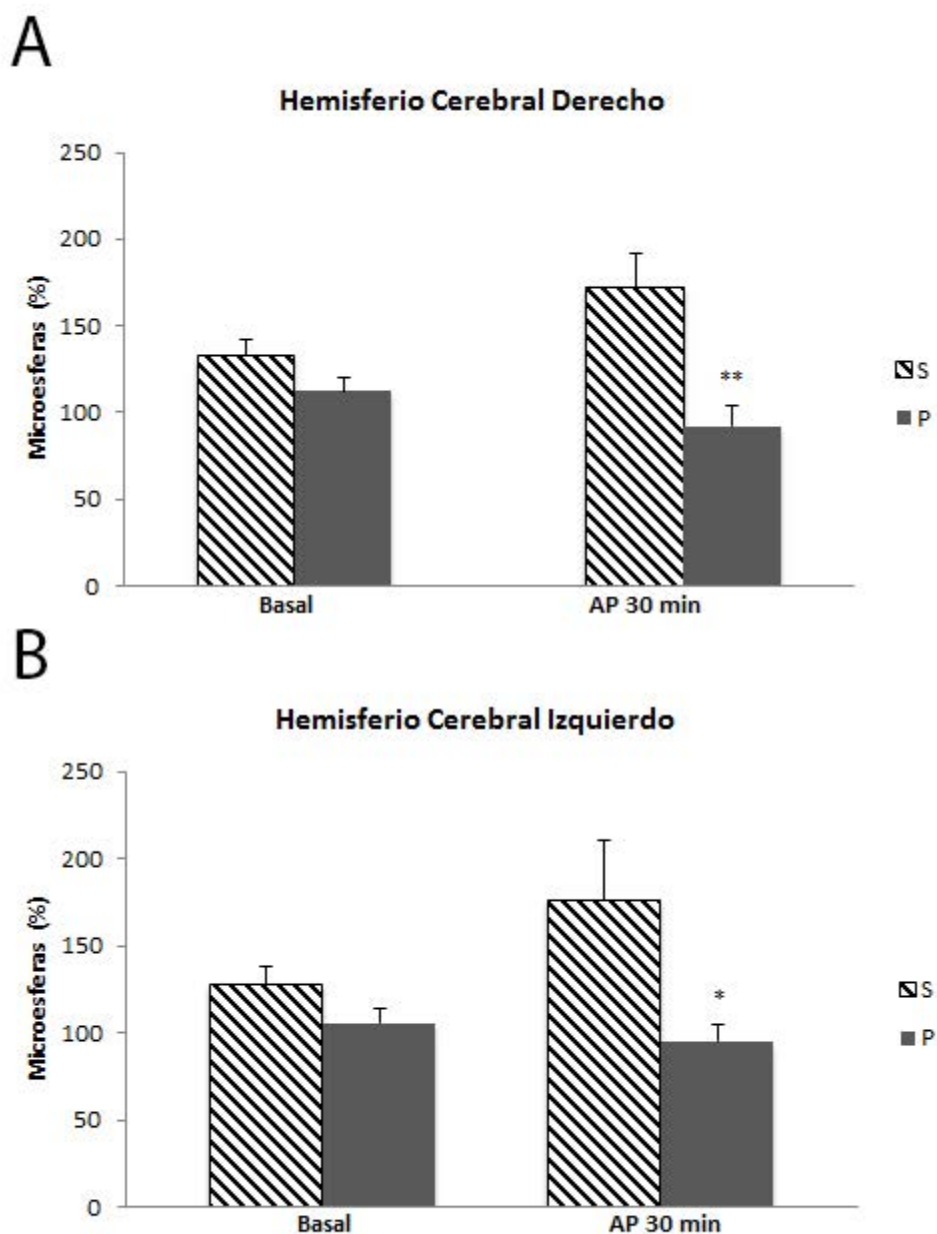


Figura 15. Flujo sanguíneo cerebral en ambos lóbulos frontales en los grupos Sevoflurano (S) y Propofol (P) antes de asistencia (AAs) y a los 30 minutos de la asistencia parcial (AP 30min): lóbulo derecho (A) y lóbulo izquierdo (B). Los valores se expresan como media \pm SEM. * $p \leq 0,05$ vs sevoflurano (AP 30 min), ** $p \leq 0,01$ vs sevoflurano (AP 30').

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el flujo sanguíneo en el ventrículo derecho entre los dos grupos (propofol vs. sevoflurano) antes del inicio de la asistencia (tabla 10, fig. 16A). Sin embargo, sí se ha encontrado un aumento del flujo sanguíneo estadísticamente significativo tras 30 minutos de asistencia parcial en el ventrículo derecho (tabla 10, fig.16A).

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el flujo sanguíneo en el pulmón entre los dos grupos (propofol vs. sevoflurano) antes del inicio de la asistencia, ni tras 30 minutos de asistencia parcial (tabla 10, fig. 16B).

Tabla 10. Microesferas en el ventrículo derecho y pulmón antes de la asistencia (AAs) y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30'), en el grupo Propofol y en el grupo Sevoflurano.

	PROPOFOL (n = 5)	SEVOFLURANO (n = 5)	p
VENTRICULO DERECHO (%)			
AAs	152 ± 25	147 ± 12	0,849
AP 30'	53 ± 4	123 ± 10 ^{***}	<0,001
PULMÓN (%)			
AAs	110 ± 9	160 ± 43	0,319
AP 30'	76 ± 13	138 ± 41	0,198

Los valores se expresan en media ± SEM. ***p≤0,001 vs sevoflurano (AP 30 min). n = número de cerdos.

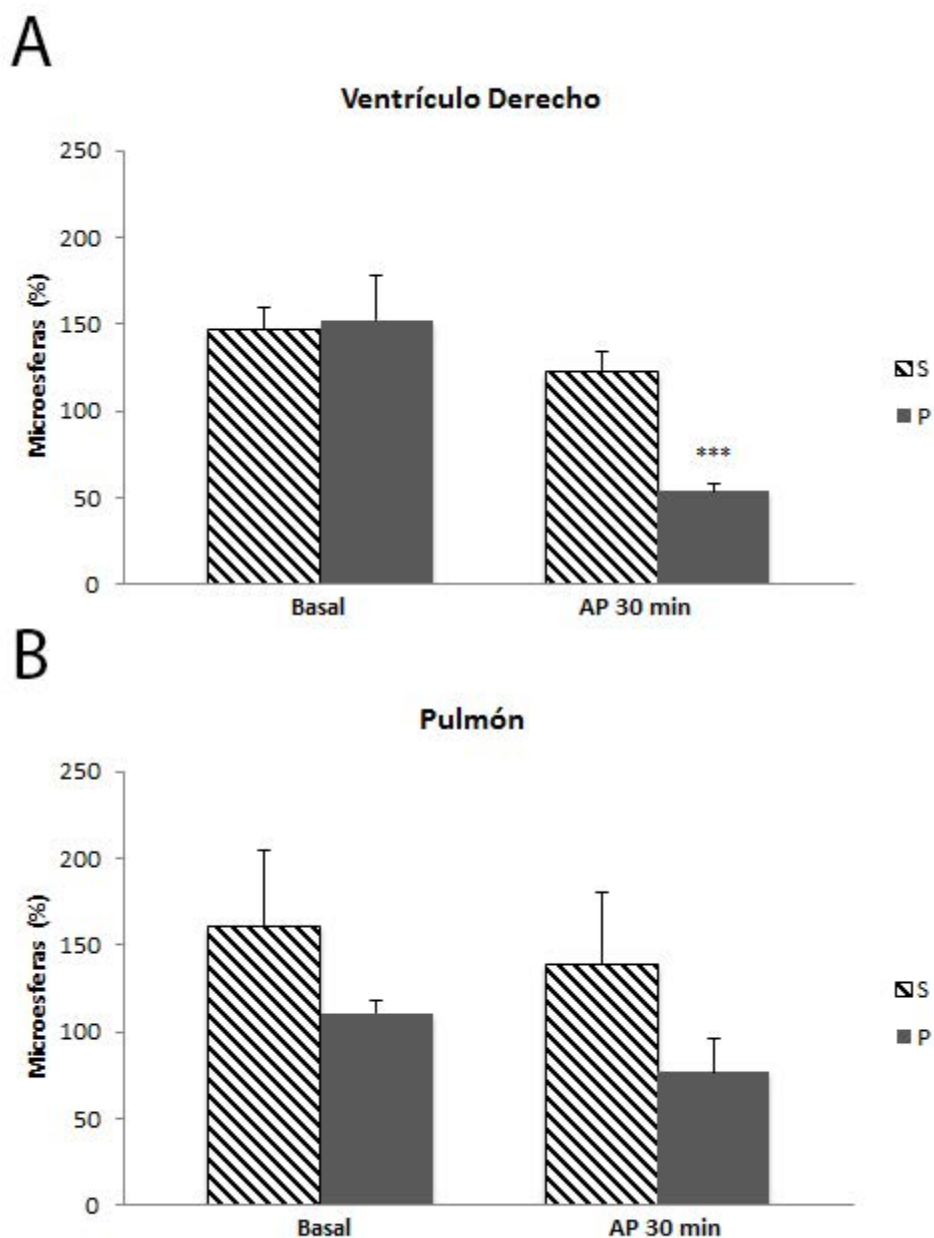


Figura 16. Flujo sanguíneo en el ventrículo derecho (A) y en el pulmón (B) en los grupos Sevoflurano (S) y Propofol (P) antes de asistencia (AAs) y a los 30 minutos de la asistencia parcial (AP 30'). Los valores se expresan como media \pm SEM. *** $p \leq 0,001$ vs sevoflurano (AP 30').

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el flujo sanguíneo en el ventrículo izquierdo entre los dos grupos (propofol y sevoflurano) antes del inicio de la asistencia (tabla 11, fig. 17). Sin embargo, sí se ha encontrado un aumento del flujo sanguíneo en el ventrículo izquierdo estadísticamente significativo tras 30 minutos de asistencia parcial en el grupo sevoflurano respecto al grupo propofol: epicardio (tabla 11, fig. 17A) y endocardio (tabla 11, fig.17B).

Tabla 11. Microesferas en el ventrículo izquierdo antes de la asistencia (AAs) y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30'), en el grupo Propofol y en el grupo Sevoflurano.

	PROPOFOL (n = 5)	SEVOFLURANO (n = 5)	p
EPICARDIO VI (%)			
AAs	148 ± 19	130 ± 6	0,432
AP 30'	50 ± 7	123 ± 13 ^{**}	0,002
ENDOCARDIO VI (%)			
AAs	133 ± 17	144 ± 8	0,592
AP 30'	50 ± 5	115 ± 11 ^{***}	0,001

VI, ventrículo izquierdo. Los valores se expresan en media ± SEM. ^{**}p≤0,01 vs sevoflurano (AP 30 min), ^{***}p≤0,001 vs sevoflurano (AP 30 min). n = número de cerdos.

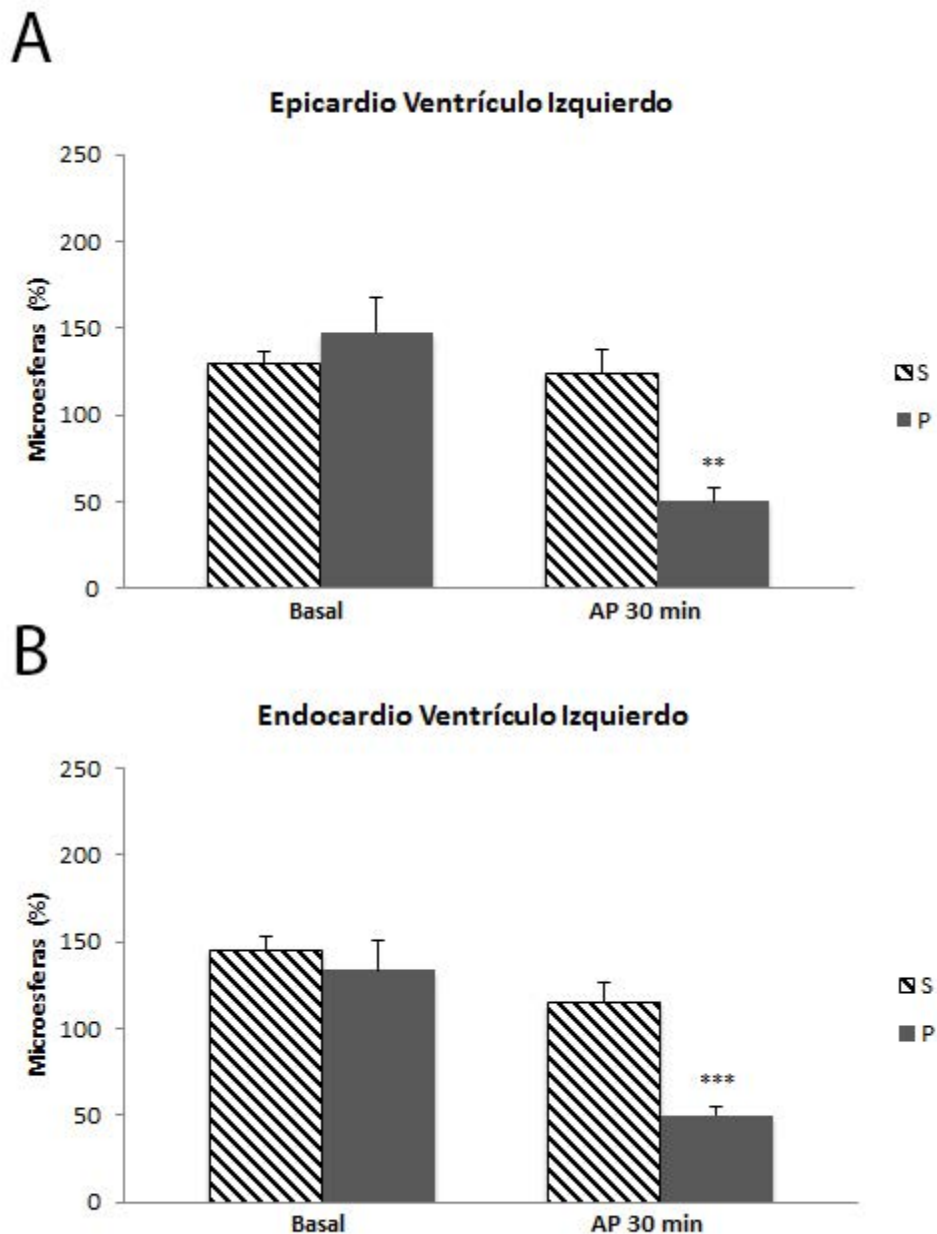


Figura 17. Flujo sanguíneo en el ventrículo izquierdo en los grupos Sevoflurano (S) y Propofol (P) antes de asistencia (AAs) y a los 30 minutos de la asistencia parcial (AP 30'): epicardio (A) y endocardio (B). Los valores se expresan como media \pm SEM. ** $p \leq 0,01$ vs sevoflurano (AP 30'), *** $p \leq 0,001$ vs sevoflurano (AP 30').

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el flujo sanguíneo en ambos riñones (tabla 12, fig. 18) entre los dos grupos (propofol y sevoflurano) antes del inicio de la asistencia. Tampoco se han encontrado diferencias significativas en el flujo en el riñón tras 30 minutos de asistencia parcial: riñón derecho (tabla 12, fig. 18A), riñón izquierdo (tabla 12, fig. 18B).

Tabla 12. Microesferas en el riñón antes de la asistencia (AAs) y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30'), en el grupo Propofol y en el grupo Sevoflurano.

	PROPOFOL (n = 5)	SEVOFLURANO (n = 5)	p
RIÑÓN IZQUIERDO (%)			
AAs	114 ± 16	114 ± 6	0,983
AP 30'	64 ± 12	95 ± 7	0,067
RIÑÓN DERECHO (%)			
AAs	112 ± 14	113 ± 4	0,960
AP 30'	67 ± 13	94 ± 7	0,124

Los valores se expresan en media ± SEM. n = número de cerdos.

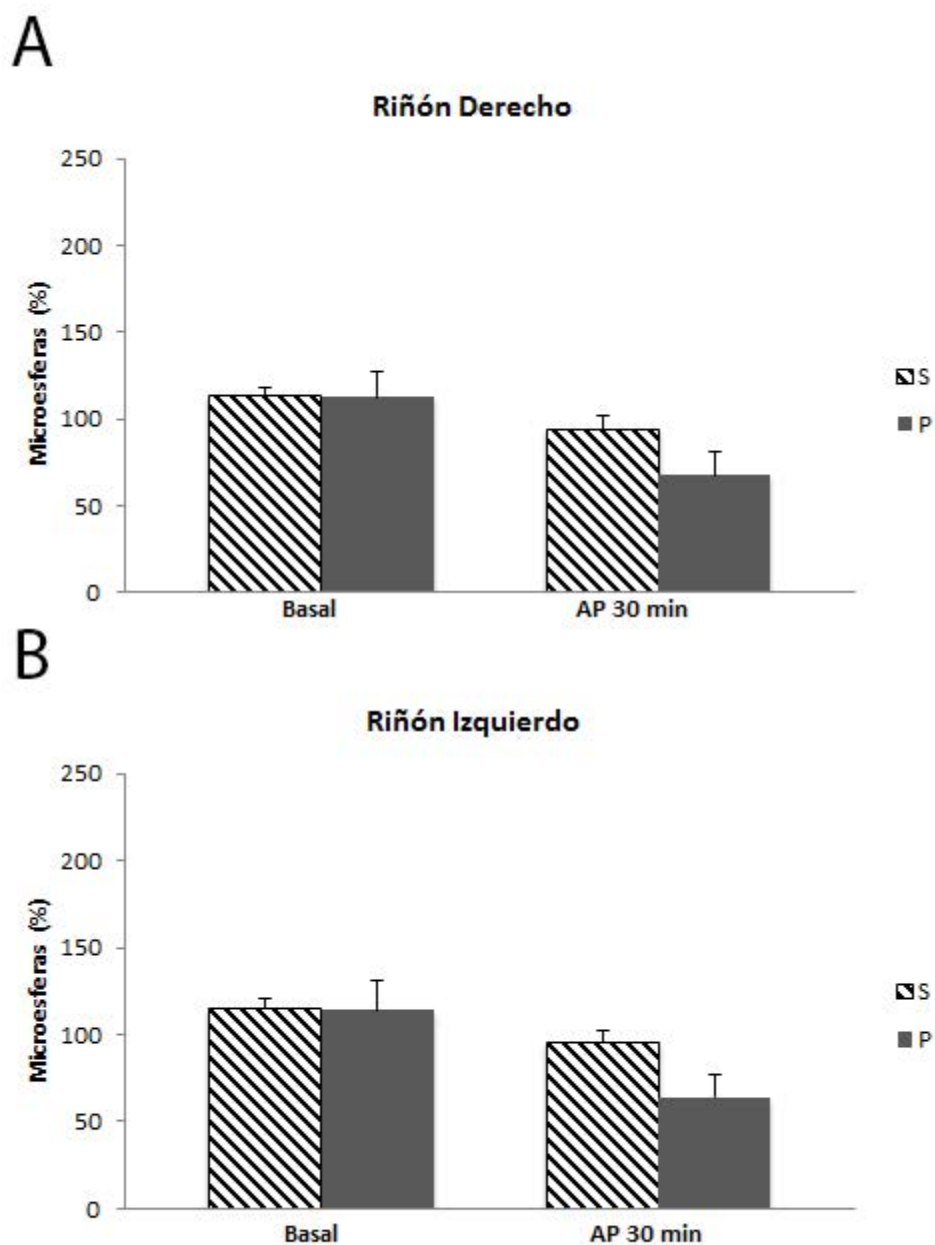


Figura 18. Flujo sanguíneo en el riñón en los grupos Sevoflurano (S) y Propofol (P) antes de asistencia (AAs) y a los 30 minutos de la asistencia parcial (AP 30'): riñón derecho (A) y riñón izquierdo (B). Los valores se expresan como media \pm SEM.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el flujo sanguíneo en el hígado entre los dos grupos (propofol vs. sevoflurano) antes del inicio de la asistencia (tabla 13, fig. 19A). Sin embargo, sí se ha encontrado un aumento del flujo sanguíneo estadísticamente significativo en el grupo sevoflurano tras 30 minutos de asistencia parcial en el hígado (tabla 13, fig. 19A).

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el flujo sanguíneo en el intestino entre los dos grupos (propofol vs. sevoflurano) antes del inicio de la asistencia, ni tras 30 minutos de asistencia parcial (tabla 13, fig. 19B).

Tabla 13. Microesferas en el hígado y en el intestino antes de la asistencia (AAs) y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30'), en el grupo Propofol y en el grupo Sevoflurano.

	PROPOFOL (n = 5)	SEVOFLURANO (n = 5)	p
HÍGADO (%)			
AAs	107 ± 4	117 ± 13	0,462
AP 30'	73 ± 4	136 ± 15**	0,004
INTESTINO (%)			
AAs	99 ± 3	129 ± 14	0,098
AP 30'	98 ± 7	176 ± 43	0,121

Los valores se expresan en media ± SEM. **p≤0,01 vs sevoflurano (AP 30 min). n = número de cerdos.

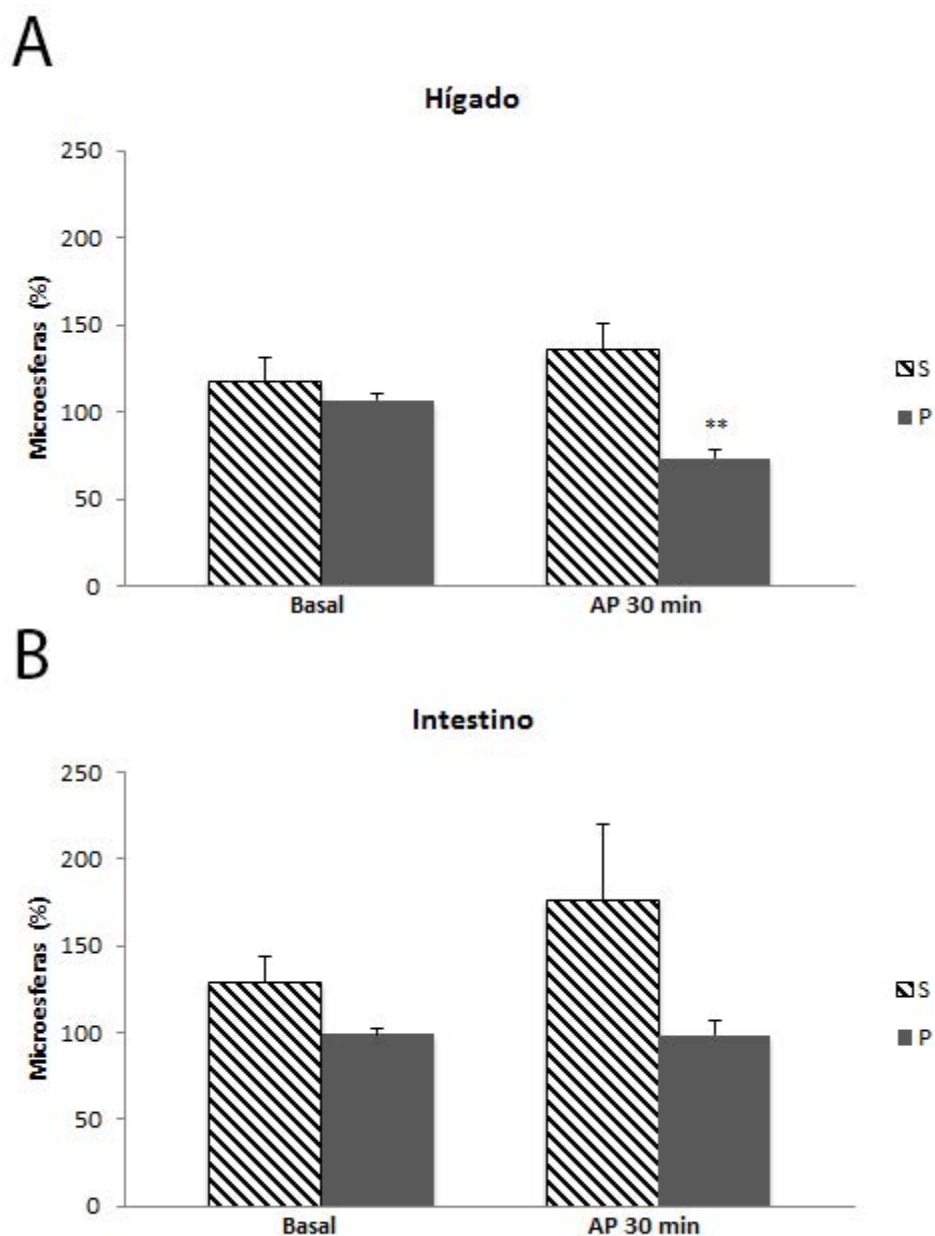


Figura 19. Flujo sanguíneo en el hígado (A) y en el intestino (B) en los grupos Sevoflurano (S) y Propofol (P) antes de asistencia (AAs) y a los 30 minutos de la asistencia parcial (AP 30'). Los valores se expresan como media \pm SEM. ** $p \leq 0,01$ vs sevoflurano (AP 30').

5.- DISCUSIÓN

El objetivo de este proyecto es estudiar el efecto del sevoflurano y propofol en el flujo de los órganos en un dispositivo de AMC de flujo continuo, en un modelo porcino.

En un proyecto anterior realizado en nuestro laboratorio, al estudiar el flujo sanguíneo cerebral en diferentes dispositivos de AMC, observamos que el dispositivo de AMC con cámara de complianza mostraba un aumento del flujo cerebral con respecto al dispositivo centrífugo Biomédicus y al dispositivo pulsátil Berlin Heart ¹⁹⁸. Estos resultados muestran la importancia en la elección del dispositivo de AMC en lo referente al flujo sanguíneo cerebral. Sin embargo, aún no se ha estudiado en profundidad la importancia de la optimización de los fármacos anestésicos (propofol y sevoflurano) en los dispositivos de AMC en lo referente al flujo sanguíneo de los órganos. En el proyecto que nos ocupa, hemos convertido este problema en el objeto de estudio, y hemos empleado el mismo modelo experimental en cerdos (portadores de un dispositivo centrífugo Biomédicus).

La prevalencia de la insuficiencia cardíaca avanzada ha aumentado en los últimos años, y los dispositivos de AMC son una opción en el tratamiento del paciente con insuficiencia cardíaca terminal ²⁰⁴. La anestesia y el manejo perioperatorio de los pacientes portadores de AMC requiere una extensa monitorización, un manejo anestésico adecuado con fármacos apropiados, y los cuidados postoperatorios de expertos ^{205, 206} debido a las complicaciones asociadas al uso de estos dispositivos (fallo orgánico, insuficiencia ventricular derecha, disfunción neurológica, y arritmias) ^{207, 208}.

El objetivo de la AMC es mantener una adecuada perfusión de los órganos ²⁰⁹ cuando el corazón nativo no es eficaz, en pacientes con insuficiencia cardiaca terminal o en espera de un trasplante cardiaco. En este trabajo hemos tratado de dilucidar la importancia de la optimización de los fármacos anestésicos (propofol versus sevoflurano) en los dispositivos de AMC, y proponer el protocolo más óptimo en cuanto al flujo de los órganos, la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo. Consideramos necesario este estudio ya que en la práctica clínica habitual las cirugías en las que se lleva a cabo el implante de los dispositivos de AMC el mantenimiento anestésico se realiza con estos fármacos (sevoflurano, propofol) y posteriormente, los pacientes pueden permanecer sedados en las unidades de cuidados especiales a la espera de un corazón, o a la espera de la recuperación del ventrículo nativo ^{205, 210-214}. Estos pacientes también pueden permanecer sedados y necesitar ventilación mecánica controlada durante largos periodos en las unidades de cuidados especiales debido a la alta incidencia de las complicaciones asociadas a estos dispositivos (sangrado que requiere reintervención quirúrgica 31%, taponamiento cardiaco 28%, arritmias 30-60%, infección 42%, fallo del ventrículo derecho 10,8%, insuficiencia respiratoria 20-30%, complicaciones neurológicas 2-40%, insuficiencia renal 3-28% e insuficiencia hepática 2-8%) ^{211, 215}. No olvidemos que el incremento en la colocación de los dispositivos de AMC observado en los últimos años va unido al aumento de las intervenciones quirúrgicas no cardíacas en estos pacientes. Stehlik y cols. ²¹⁶ muestran en su estudio de 155 pacientes con AMC la necesidad de cirugía no cardíaca en 59 pacientes, Brown y cols. ²¹⁷ de 142 pacientes 27, y Chestovich y cols. ²¹⁸ de 363 pacientes 64 fueron sometidos a

procedimientos no cardíacos. Estos datos muestran que tanto la anestesia general como la sedación son necesarias en los pacientes con AMC que requieren una intervención quirúrgica no cardíaca (realización de procedimientos diagnósticos como endoscopias, hemicolectomía, colecistectomía, microcirugía laríngea, etc.)²⁰⁹.

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias en las variables hemodinámicas entre los dos grupos (sevoflurano y propofol) en AMC, sin embargo en la literatura encontramos estudios que muestran la disminución en la PA y en la FC asociada al propofol en la inducción anestésica²¹⁹. El efecto hipotensor del propofol se ha relacionado con un descenso en la RVS²²⁰ o en el GC²²¹ causado por una combinación de vasodilatación arterial y venosa^{36, 220, 222}, deterioro de los mecanismos reguladores barorreflejos^{223, 224}, y depresión de la contractilidad miocárdica²²⁵. Aunque una inhibición del sistema nervioso simpático podría explicar todos los cambios hemodinámicos inducidos por el propofol^{222, 223}, parece que el sistema parasimpático cardíaco se inhibe en mayor grado que el simpático durante la inducción anestésica con propofol²²⁶. Ambos fármacos anestésicos, propofol y sevoflurano disminuyen la PA de forma BIS-dependiente durante la inducción anestésica, sin embargo la FC parece no cambiar²²⁶.

Durante la cirugía de la columna vertebral, Albertin y cols.²²⁷ explican por qué el propofol provoca un mayor flujo de sangre, pero menos sangrado que el sevoflurano utilizando como supuesto una vasodilatación selectiva del propofol (poscapilar, vasodilatación venosa), diferente de la del sevoflurano

(precapilar, vasodilatación arteriolar), por lo que sería de elección el propofol para producir hipotensión durante la anestesia ²²⁷.

En la literatura hemos encontrados estudios tanto en modelos animales ^{47, 59, 61, 64, 228} como en humanos ⁶² que muestran el efecto del propofol y los anestésicos volátiles sobre el flujo de los órganos, sin embargo no hemos podido encontrar trabajos que relacionen dicho efecto con los dispositivos de AMC.

Por otro lado, la anestesia inhalatoria (sevoflurano) ha demostrado superioridad frente a la anestesia intravenosa (propofol) en cirugía cardiovascular ^{60, 71, 229, 230}, sin embargo aún no se ha demostrado dicha superioridad en la implantación de dispositivos de AMC.

Se han realizado diferentes estudios para evaluar los efectos de los fármacos anestésicos sobre el metabolismo y el flujo sanguíneo en el cerebro. Los resultados son, sin embargo, en parte contradictorios. Algunos autores han demostrado que los anestésicos volátiles disminuyen el flujo sanguíneo cerebral ^{47, 61, 231}, mientras otros autores describen un aumento del mismo ^{232, 233}. La comparación de diversos estudios es difícil debido a la variedad de especies animales estudiadas y la falta de grupos control adecuados en algunos estudios. Además, algunos métodos están restringidos únicamente a cambios globales o a ciertas áreas del cerebro, y algunos proporcionan datos sólo relativos.

En nuestro trabajo el sevoflurano mostró un mayor **flujo sanguíneo cerebral** que el propofol tras la implantación de una AMC. Este es el primer

estudio que demuestra un efecto beneficioso del sevoflurano en comparación con el propofol sobre el flujo sanguíneo cerebral en una bomba centrífuga Biomédicus 540 en un modelo porcino. Este aumento del flujo sanguíneo cerebral podría deberse a la vasodilatación cerebral producida por los anestésicos volátiles^{59, 234, 235}, no observada con el propofol^{236, 237}. De hecho, el propofol produce vasoconstricción cerebral indirectamente al disminuir el metabolismo cerebral²³⁸ y disminuye la presión intracraneal (PIC) en perros²³⁶. El sevoflurano tiene un efecto vasodilatador intrínseco dosis-dependiente^{61, 232, 235} sin aumentar la PIC²³⁹, mientras que en las craneotomías, la PIC es menor en la anestesia con propofol en comparación con el uso de sevoflurano²⁴⁰. La tomografía por emisión de positrones confirmó en seres humanos que, tanto el propofol como el sevoflurano causaban una disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC), sin embargo esta disminución era mayor con el propofol^{61, 231}. Otros estudios reflejan que el descenso del FSC causado por el propofol puede estar relacionado con el metabolismo cerebral^{61, 237}.

Bungdaard y cols.²³² encontraron que el sevoflurano aumenta el FSC y disminuye la resistencia cerebrovascular (RCV) de forma dosis-dependiente, preservando la reactividad al CO₂ durante 1,5 (0,7 CAM) y 2,5% (1,3 CAM) de sevoflurano²³². Kolbitsch y cols.²³³ encontraron que el sevoflurano a 0,4 CAM causa vasodilatación cerebral regional: la resistencia cerebrovascular regional (RCVr) disminuye y el volumen sanguíneo cerebral regional (VSCr) aumenta. El cálculo del tiempo medio de tránsito cerebral vascular regional (rMTT, o TMTr) mostró que el flujo FSCr aumentó relativamente más que el volumen VSCr, indicando así que el aumento observado del flujo FSCr durante la inhalación de sevoflurano no se puede explicar sólo con la vasodilatación²³³.

Las complicaciones neurológicas en los pacientes portadores de AMC están asociadas a una alta morbilidad y mortalidad, siendo su incidencia entre el 2% y el 48%. El tromboembolismo y el accidente cerebrovascular hemorrágico son las complicaciones neurológicas más frecuentes, siendo la isquemia cerebral por hipoperfusión y el embolismo séptico y aéreo menos frecuentes ²⁴¹. El mayor flujo sanguíneo cerebral observado en nuestro estudio con el sevoflurano podría sugerir su indicación en pacientes con AMC, ya que la isquemia cerebral causada por baja perfusión es una complicación neurológica asociada a estos dispositivos.

En nuestro trabajo el sevoflurano mostró un mayor **flujo sanguíneo en el corazón** que el propofol tras la implantación de una AMC. Este es el primer estudio que demuestra un efecto beneficioso del sevoflurano en comparación con el propofol sobre el flujo sanguíneo en el corazón en una bomba centrífuga Biomédicus 540 en un modelo porcino.

El sevoflurano y el propofol son fármacos empleados en la práctica clínica habitual en la cirugía cardíaca. En la literatura encontramos trabajos que muestran el efecto cardioprotector del sevoflurano en la cirugía cardíaca en humanos ^{60, 229}. El sevoflurano disminuye la actividad simpática y la contractilidad miocárdica en modelos animales ^{242, 243} y, sin embargo, parece tener escaso o ningún efecto sobre la actividad simpática periférica en humanos ²⁴⁴ y sobre el tono parasimpático cardíaco ²²⁶.

Los anestésicos volátiles han demostrado directamente o indirectamente mejorar el preconditionamiento isquémico, lo que resulta en la cardioprotección contra el infarto de miocardio y disfunción miocárdica irreversible ²⁴⁵⁻²⁴⁹. Diferentes mecanismos están implicados en la inducción del preconditionamiento y disminución de la isquemia por reperfusión del sevoflurano: vía caveolín-3 por inhibición de la ciclooxigenasa 2, la proteína quinasa activada por AMP (adenosín monofosfato) y por su efecto antioxidante ²⁵⁰⁻²⁵².

En el bypass aortocoronario, tanto con circulación extracorpórea como sin ella, el sevoflurano conserva la FEVI con menos evidencia de daño miocárdico que el propofol ^{229, 253}. Los niveles de troponina T aumentaron en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (cirugía por defecto congénito cardíaco) en ambos grupos, sevoflurano y propofol ²⁵⁴. Sin embargo los niveles de troponina T fueron menores en el grupo que recibió sevoflurano con respecto al que recibió propofol en cirugía coronaria sin circulación extracorpórea ²⁵⁵. En nuestro trabajo la colocación de la AMC se realizó sin circulación extracorpórea, por lo que los niveles de troponina T podrían estar relacionados con la mejoría del flujo sanguíneo del corazón.

El propofol también ha demostrado cierto efecto cardioprotector en corazones aislados de rata, disminuyendo la lesión por isquemia-reperfusión (mejorando la función cardíaca y el flujo coronario) mediante un aumento de la óxido nítrico sintasa y la producción de óxido nítrico ^{269, 257}. En nuestro trabajo los niveles de óxido nítrico en plasma fueron similares en ambos protocolos

anestésicos (sevoflurano y propofol).

Es importante señalar que, a pesar de que el propofol se utiliza en cirugía cardíaca, no olvidemos que el bypass cardiopulmonar altera las propiedades farmacocinéticas (altera la concentración plasmática) de este fármaco debido a la hemodilución, hipotensión, hipotermia, aislamiento del pulmón de la circulación y posible secuestro del fármaco en el circuito de circulación extracorpórea²⁵⁸. Estos cambios en la concentración plasmática del propofol causados por el bypass cardiopulmonar podrían verse reflejados en su efecto sobre los órganos²⁵⁹.

En nuestro trabajo el sevoflurano mostró un mayor **flujo sanguíneo en el hígado** que el propofol tras la implantación de una AMC. Este es el primer estudio que demuestra un efecto beneficioso del sevoflurano en comparación con el propofol sobre el flujo sanguíneo hepático en una bomba centrífuga Biomédicus 540 en un modelo porcino.

Bernard y cols.²⁶⁰ describen una disminución del flujo portal con una CAM de 1,2 y 2 de sevoflurano, y un aumento del flujo hepático con una CAM de 2, mientras que el gasto cardíaco se redujo sólo a la concentración más alta (2 CAM). Estos hallazgos podrían estar relacionados con el aumento del flujo sanguíneo hepático encontrado en el grupo del sevoflurano en nuestro trabajo.

En la literatura encontramos trabajos que muestran el efecto protector hepático del sevoflurano en cirugía cardíaca. Tras la cirugía de arteria coronaria con bypass cardiopulmonar los niveles de ALT, AST y LDH aumentaron de

forma temporal tanto con el propofol como con el sevoflurano, siendo este aumento menor en el grupo del sevoflurano ²³⁰.

La liberación de enzimas intracelulares y su detección en muestras de sangre circulante es un método aceptado para detectar daño tisular ^{229, 261, 262}. La LDH se encuentra en el citoplasma de diversos tipos de células y se puede considerar un indicador no específico de daño tisular ²⁶³. AST y ALT son marcadores de daño hepático, y se han correlacionado con daño histológico hepático ²⁶¹. Además, la AST es un enzima intestinal de la seromucosa y se libera durante la lesión de isquemia-reperfusión intestinal ^{262, 263}.

En nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias entre los dos grupos en los valores de las transaminasas AST y GGT, fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y ácido láctico. Sin embargo, sí hemos encontrado un descenso del marcador de daño hepático (ALT) en el grupo del sevoflurano con respecto al del propofol. Esto podría estar relacionado con el aumento del flujo hepático encontrado en el grupo del sevoflurano.

Es común la hiperbilirrubinemia en los pacientes tras de la implantación de una AMC por disfunción endotelial del sinusoides hepático ²⁶⁵ o por la congestión cardíaca ²⁶⁶. En nuestro trabajo, la bilirrubina total fue mayor en los animales anestesiados con propofol (a los 30 minutos de asistencia parcial) con respecto al grupo del sevoflurano. Este hallazgo podría estar relacionado con la reducción del flujo sanguíneo en el hígado y el corazón en el grupo del propofol, con respecto a los cerdos anestesiados con sevoflurano.

En nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias significativas entre los dos fármacos (sevoflurano y propofol) en **el flujo sanguíneo en el riñón, pulmón e intestino** tras la implantación de una bomba centrífuga Biomédicus 540 en un modelo porcino.

La concentración plasmática de creatinina ha sido validada clínicamente como marcador de la función renal ²⁶⁷ y es más fiable que la urea como marcador rutinario de función renal ²⁶⁸. Según estudios previos, el sevoflurano no produce aumentos en la creatinina tras la cirugía electiva de la arteria coronaria ²⁶⁹, ni tras cirugías no cardíacas ²⁷⁰⁻²⁷⁴. De hecho, exposiciones a altas concentraciones (3%) de sevoflurano durante 8 horas no produjo cambios clínicamente significativos en los marcadores de disfunción renal ²⁷⁵. Sí se ha visto un aumento en la glucosuria, albuminuria y proteinuria tras cirugías centrales, en comparación con cirugías en áreas periféricas, tanto con el sevoflurano (0,5-1,5 MAC) como con el propofol; disminuyendo la concentración plasmática de urea pero sin aumentar la concentración plasmática de creatinina ²⁷⁶. En nuestro estudio no hemos medido otros marcadores como enzimas urinarias por la imposibilidad debido al protocolo (al ser un experimento agudo el animal se sacrificó una vez terminado el estudio). Tras la cirugía de arteria coronaria con bypass cardiopulmonar los niveles de creatinina no aumentaron en ninguno de los dos grupos (sevoflurano y propofol) ²³⁰.

En nuestro trabajo el sevoflurano fue superior en lo referente al flujo cerebral, cardíaco y hepático, sin embargo no encontramos diferencias

significativas en otros órganos como son el riñón, el pulmón y el intestino. La diferente respuesta del sevoflurano al flujo sanguíneo de los órganos podría explicarse por su efecto dependiente de la dosis ^{47, 64, 228}.

En nuestra institución, el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, se ha desarrollado un programa de AMC. Como hemos señalado anteriormente, el manejo anestésico en los pacientes a los que se les implanta un dispositivo de AMC es fundamental durante el periodo intraoperatorio y postoperatorio. Los resultados de nuestro trabajo sugieren que la elección de un protocolo anestésico basado en la anestesia inhalatoria con sevoflurano podría ser beneficioso en estos pacientes al aumentar el flujo sanguíneo cerebral, cardíaco y hepático. A pesar de que el tiempo que transcurre en la implantación de una AMC es relativamente corto, el uso de anestésicos volátiles en cirugía cardíaca ha demostrado una disminución de las complicaciones cardiovasculares a largo plazo así como de la mortalidad ²⁷⁷. También es importante señalar que la administración de sevoflurano durante el periodo intraoperatorio y postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía de bypass aortocoronario sin circulación extracorpórea mejora el efecto cardioprotector con respecto a la administración del mismo únicamente durante el periodo intraoperatorio ²⁵⁵. Por último, no olvidemos la alta incidencia de complicaciones asociadas a los dispositivos de AMC, lo que obliga al paciente a permanecer durante largos periodos de tiempo en las unidades de cuidados especiales sedados. La sedación con sevoflurano en estas unidades es posible

gracias a la existencia de unos dispositivos especiales (AnaConDa (acrónimo de “dispositivo dispensador de anestesia”)²⁵⁵.

Nuestro grupo de investigación desarrolla desde hace varios años una línea de trabajo centrada en la optimización de los dispositivos de AMC en modelos experimentales animales, intentando mejorar los programas de asistencia ventricular. En este trabajo hemos estudiado diferentes fármacos anestésicos (sevoflurano y propofol) buscando una mejor perfusión de los órganos en los pacientes con asistencia circulatoria. Tras los resultados de esta tesis doctoral, nuestro grupo de investigación ha iniciado el estudio de la optimización en lo referente a la monitorización hemodinámica en los dispositivos de AMC en un modelo experimental animal. La medición del gasto cardiaco es esencial para proporcionar un tratamiento óptimo a los pacientes en estado crítico que necesitan asistencia ventricular²⁰⁵. Hasta el momento actual, el catéter de Swan-Ganz (catéter de arteria pulmonar) es el único método disponible para la medición del gasto cardiaco continuo, sin embargo su uso se ve limitado por su carácter altamente invasivo. Nuestro grupo de investigación busca alternativas al catéter de arteria pulmonar, es decir, una monitorización menos invasiva para disminuir la morbilidad y mortalidad de los pacientes portadores de AMC. Por lo que se analizará la correlación en el gasto cardiaco entre la termodilución transpulmonar (sistema PiCCO) y la termodilución pulmonar (catéter de arteria pulmonar) en los dispositivos de AMC.

Al analizar nuestro trabajo experimental hemos encontrado las siguientes **limitaciones** que trataremos de corregir en futuros estudios:

En primer lugar, la AMC está diseñada para ser utilizada en los pacientes con insuficiencia cardíaca, por lo tanto, nuestros resultados no pueden ser directamente aplicables a la práctica clínica ya que nuestro trabajo se ha realizado con animales sanos, tal como se describe en otros trabajos publicados ^{160, 278}. Si bien se eligieron cerdos pues su sistema cardiovascular es parecido al de los humanos ²⁷⁹, la limitación del corazón sano debería abordarse en un modelo animal de shock cardiogénico.

En segundo lugar, hemos estudiado los efectos a corto plazo de los anestésicos (propofol y sevoflurano) en animales con una AMC, por lo que sería importante realizar estudios que evalúen si estas diferencias se mantienen en el tiempo.

En tercer lugar, tanto en los modelos animales como en la práctica clínica, los efectos de los anestésicos inhalados sobre el flujo sanguíneo de los órganos pueden ser dependientes de la dosis administrada ^{47, 64, 228}. La concentración de sevoflurano utilizada en nuestro trabajo fue el 2% en volumen espirado, que representa aproximadamente 1 CAM en los seres humanos; concentración utilizada en otros estudios que muestran efectos beneficiosos en un modelo de isquemia-reperfusión tras oclusión de la aorta torácica en cerdos ²⁸⁰. Serán por tanto necesarios nuevos estudios para evaluar la relación dosis-dependencia y buscar un umbral de mejora del flujo sanguíneo a nivel orgánico.

No podemos olvidar la necesidad de los ensayos clínicos aleatorizados que confirmen en humanos los resultados obtenidos en este trabajo, y que muestren su repercusión clínica.

6.- CONCLUSIONES

1. El sevoflurano muestra, con respecto al propofol, un aumento significativo del flujo sanguíneo en el cerebro, corazón e hígado en un dispositivo de AMC de flujo continuo en un modelo porcino. Sin embargo, no hemos encontrado diferencias en el flujo sanguíneo del pulmón, riñón e intestino.
2. No hemos encontrado diferencias significativas en las variables hemodinámicas, de gasometría arterial y hematológicas entre los dos grupos (sevoflurano y propofol) en un dispositivo de AMC de flujo continuo.
3. No hemos encontrado diferencias significativas en los marcadores plasmáticos de daño tisular entre los dos grupos (sevoflurano y propofol) en un dispositivo de AMC de flujo continuo.
4. No hemos encontrado diferencias significativas en los marcadores plasmáticos de respuesta inflamatoria y estrés oxidativo entre los dos grupos (sevoflurano y propofol) en un dispositivo de AMC de flujo continuo.

7.- BIBLIOGRAFÍA

1. Viviani X. Propofol. En: Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris-France), Anesthésie-Réanimation, 36-305-A-10, 1998, 12 p.
2. Kay B, Rolly G. ICI 35868, a new intravenous induction agent. Acta Anaesthesiol Belg. 1977;28(4):303-16.
3. Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. Anesth Analg. 1987;66(12):1256-63.
4. Kirpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS. Pharmacokinetics of propofol (Diprivan®) in elderly patients. Br J Anaesth. 1988;60(2):146-150.
5. Dyck JB, Shafer SL. Effects of age on propofol pharmacokinetics. Semin Anesth. 1992;11(suppl 1):2-4.
6. Elbert TJ. Inhalation anesthesia. En: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK [ed.]: Clinical Anaesthesia, págs 384-420.
7. Odin I, Nathan N. Anestésicos halogenados. En: Enciclopedia Médico Quirúrgica. E-36-285-A-10.
8. Precke, B, Bolten J. Pharmacology of modern volatile anaesthetics. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. 2005;19(3):331-48.
9. Wallin RF, Napoli MD, Reagan BM. Laboratory investigation of a new series of inhalational anesthetic agents: the halomethyl polyfluoroisopropyl ethers. En: Frink BR [ed]. Cellular biology and toxicity of anaesthetics. Baltimore: Williams&Wilkins, 1972, págs 285-95.
10. Wallin RF, Napoli MD, Reagan BM, Stern IJ. Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. Anesth Analg. 1975;54(6):758-66.

11. Patel SS, Goa KL. Sevoflurane: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. *Drugs*. 1996;51(4):658-700.
12. Behne M, Wilke HJ, Harder S. Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. *Clin Pharmacokinet*. 1999;36(1):13-26.
13. Young CJ, Apfelbaum JL. Inhalational anesthetics: desflurane and sevoflurane. *J Clin Anesth*. 1995;7(7):564-77.
14. Zhou JX, Liu J. Dynamic changes in blood solubility of desflurane, isoflurane, and halothane during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anaesth*. 2001;15(5):555-9.
15. Zhou JX, Liu J. The effect of temperature on solubility of volatile anesthetics in human tissue. *Anesth Analg*. 2001;93(1):234-8.
16. Eger EI 2nd, Bahlman SH. Is end-tidal anesthetic partial pressure an accurate measure of the arterial anesthetic partial pressure? *Anesthesiology*. 1971;35(3):301-3.
17. Mapleson WW. Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 1996;76(2):179-85.
18. Lerman J, Sikich N, Kleinman S, Yentis S. The pharmacology of sevoflurane in infants and children. *Anesthesiology*. 1994;80(4):814-24.
19. Katoh T, Ikeda K. Minimum alveolar concentrations of sevoflurane in children. *Br J Anaesth*. 1992;68(2):139-41.
20. Inomata S, Watanabe S, Taguchi M, Okada M. End-tidal sevoflurane concentration for tracheal intubation and minimum alveolar concentration in pediatric patients. *Anesthesiology*. 1994;80(1):93-6.

21. Fragen RJ, Dunn KL. The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane with and without nitrous oxide in elderly versus young adults. *J Clin Anesth.* 1996;8(5):352-6.
22. Katoh T, Ikeda K. The minimum alveolar concentration of sevoflurane in humans. *Anesthesiology.* 1987;66(3):301-3.
23. Scheller MS, Saidman LJ, Partridge BL. MAC of sevoflurane in humans and the New Zealand White rabbit. *Can J Anaesth.* 1988;35(2):153-6.
24. Nakajima R, Nakajima Y, Ikeda K. Minimum alveolar concentrations of sevoflurane in elderly patients. *Br J Anesth.* 1993;70(3):273-5.
25. Stoelting RK, Longnecker DE, Eger EI 2nd. Minimum alveolar concentrations in man on awakening from methoxyflurane, halothane, ether and fluroxene anesthesia: MAC awake. *Anesthesiology.* 1970;33(1):55-9.
26. Katoh T, Suguro Y, Nakajima R, Kazama T, Ikeda K. Blood concentrations of sevoflurane and isoflurane on recovery from anaesthesia. *Br J Anesth.* 1992;69(3):259-62.
27. Conseiller C, Desmonts JM, Haberer JP, Duvaldestin P, Servin F, Feiss P et al. Du bon usage du Dirpivan® (propofol) en anesthésie. *Ann Fr Anesth Réanim.* 1994;13:442-6.
28. Westrin P. The induction dose of propofol in infants 1-6 months of age and in children 10-16 years of age. *Anesthesiology.* 1991;74(3):455-8.
29. Aun CST, Sung RYT, O'Meara ME, Short TG, Oh TE. Cardiovascular effects of i.v. induction in children: comparison between propofol and thiopentone. *Br J Anaesth.* 1993;70(6):647-53.

30. Hall RI, Murphy JT, Moffit EA, Landymore R, Pollak PT, Poole L. A comparison of the myocardial metabolic and hemodynamic changes produced by propofol-sufentanil and enflurane-sufentanil anaesthesia for patients having coronary artery bypass graft surgery. *Can J Anaesth.* 1991;38(8):996-1004.
31. Kaplan JA, Guffin AV, Mikula S, Dolman J, Profeta J. Comparative hemodynamic effects of propofol and thiamylal sodium during anesthetic induction for myocardial revascularization. *J Cardiovasc Thorac Anesth.* 1988;2(3):297-302.
32. Vermeyen KM, De Hert SG, Erpels FA, Adriaensen HF. Myocardial metabolism during anaesthesia with propofol-low dose fentanyl for coronary artery bypass surgery. *Br J Anaesth* 1991;66(4):504-8.
33. Underwood SM, Davies SW, Feneck RO, Walesby RK. Anaesthesia for myocardial revascularization: a comparison of fentanyl/propofol with fentanyl/enflurane. *Anaesthesia.* 1992;47(11):939-45.
34. Rouby JJ, Andreev A, Leger P, Arhaud M, Landault C, Vicaut E, et al. Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts. *Anesthesiology.* 1991;75(1):32-42.
35. El Beheiry H, Mak P. Effects of aging and propofol on the cardiovascular component of the autonomic nervous system. *J Clin Anesth.* 2013;25(8):637-43.
36. Muzi M, Berens RA, Kampine JP, Ebert TJ. Venodilation contributes to propofol-mediated hypotension in humans. *Anesth Analg.* 1992;74(6):877-83.

37. Zheng D, Upton RN, Martinez AM, Grant C, Ludbrook GL. The influence of the bolus injection rate of propofol on its cardiovascular effects and peak blood concentrations in sheep. *Anesth Analg.* 1998;86(5):1109-15.
38. Hug CC, McLeskey CH, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA et al. Hemodynamic effects of propofol: data over 25,000 patients. *Anesth Analg.* 1993;77(suppl):S21-9.
39. Bell J, Sartain J, Wilkinson GAL, Sherry KM. Comparison of propofol and fentanyl in coronary artery versus valve surgery. *Anaesthesia.* 1995;50(7):644-8.
40. Sherry KM, Sartain J, Bell JH, Wilkinson GAL. Comparison of the use of a propofol infusion in cardiac surgical patients with normal and low cardiac output states. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1995;9(4):368-72.
41. Coetzee A, Fourie I', Coetzee J, Badenhorst E, Rebel A, Bolliger C, et al. Effect of various propofol plasma concentrations on regional myocardial contractility and left ventricular afterload. *Anesth Analg.* 1989;69(4):473-83.
42. Brussel T, Theissen JL, Vigfusson G, Lunkenheimer PP, Van Aken H, Lawin P. Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. *Anesth Analg.* 1989;69(1):35-40.
43. Puttick RM, Diedericks J, Sear JW, Glen JB, Foëx P, Ryder WA. Effect of graded infusion rates of propofol on regional and global left ventricular function in the dog. *Br J Anaesth.* 1992;69(4):375-81.
44. Stephan H, Sonntag H, Schenk, HG, Kettler D, Khambatta HJ. Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow and

- myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth.* 1986;58(9):969-75.
45. Larsen R, Rathgeber J, Bagdahn A, Lange H, Rieke H. Effects of propofol on cardiovascular dynamics and coronary blood flow in geriatric patients. *Anaesthesia.* 1988;43(Suppl):25-31.
46. Williams GD, Jones TK, Hanson KA, Morray JP. The hemodynamic effects of propofol in children with congenital heart disease. *Anest Analg.* 1999;89(6):1411-6.
47. Manohar M, Parks CM. Porcine systemic and regional organ blood flow during 1,0 and 1,5 minimum alveolar concentrations of sevoflurane anesthesia without and with 50% nitrous oxide. *J Pharmacol Exp Ther.* 1981;231(3):640-8.
48. Merin RG. Are the myocardial functional and metabolic effects of isoflurane really different from those of halothane and enflurane? *Anesthesiology.* 1981;55(4):398-408.
49. Eger EI 2nd. Isoflurane: a review. *Anesthesiology.* 1981;55(5):559-76.
50. Bernard JM, Wouters PF, Doursout MF, Florence B, Chelly JE, Merin RG. Effects of sevoflurane and Isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology.* 1990;72(4):59-62.
51. Chiari P, Bouvet F, Piriou V. Anaesthetic-induced myocardial preconditioning: fundamental basis and clinical implications. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005;24(4):383-396.
52. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular

- evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation*. 2007;116(17):e418-e99.
53. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Anesth Analg*. 2008;106(3): 685-712.
54. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C, et al. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;21(4):502-11.
55. Landoni G, Fochi O, Bignami E, Calabrò MG, D'Arpa MC, Moizo E, et al. Cardiac protection by volatile anesthetics in non-cardiac surgery? A meta-analysis of randomized controlled studies on clinically relevant

- endpoints. HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth. 2009;1(4):34-43.
56. Zaugg M, Lucchinetti E, Behmanesh S, Clanachan AS. Anesthetic Cardioprotection in Clinical Practice From Proof-of-Concept to Clinical Applications. Curr Pharm Des. 2014;20(36):5706-26.
57. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2011;124(23):e652–e735.
58. Falk SA. Anesthetic considerations for the patient undergoing therapy for advanced heart failure. Curr Opin Anaesthesiol. 2011;24(3):314-9.
59. Holmström A, Akesson J. Cerebral blood flow at 0.5 and 1.0 minimal alveolar concentrations of desflurane or sevoflurane compared with isoflurane in normoventilated pigs. J Neurosurg Anesthesiol 2003;15(2):90-7.
60. De Hert SG, Van der Linden P, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van Reeth V, et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. Anesthesiology. 2004;101(2):299-310.
61. Kaisti KK, Langsjö JW, Aalto S, Oikonen V, Sipilä H, Teräs M, et al. Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. Anesthesiology. 2003;99(3):603-13.

62. Conti A, Lacopino DG, Fodale V, Micalizzi S, Penna O, Santamaria LB. Cerebral haemodynamic changes during propofol-remifentanyl or sevoflurane anaesthesia: transcranial Doppler study under bispectral index monitoring. *Br J Anaesth.* 2006;97(3):333-9.
63. Kerbaul F, Bellezza M, Mekkaoui CH, Feier H, Guidon C, Gouvernet J, et al. Sevoflurane alters right ventricular performance but not pulmonary vascular resistance in acutely instrumented anesthetized pigs. *J Cardioth Vasc Anesth.* 2006;20(2):209-16.
64. Crawford MW, Lerman J, Pilato M, Orrego H, Saldivia V, Carmichael FJ. Haemodynamic and organ blood flow responses to sevoflurane during spontaneous ventilation in the rat: a dose-response study. *Can J Anaesth.* 1992;39(3):270-6.
65. Chen RM, Chen TG, Chen TL, Lin LL, Chang CC, Chang HC, et al. Anti-inflammatory and antioxidative effects of propofol on lipopolysaccharide-activated macrophages. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1042:262-71.
66. Corcoran TB, Engel A, Sakamoto H, O'Shea A, O'Callaghan-Enright S, Shorten GD. The effects of propofol on neutrophil function, lipid peroxidation and inflammatory response during elective coronary artery bypass grafting in patients with impaired ventricular function. *Br J Anaesth.* 2006;97(6):825-31.
67. Gokcinar D, Ergin V, Cumaoglu A, Menevse A, Aricioglu A. Effects of ketamine, propofol, and ketofol on proinflammatory cytokines and markers of oxidative stress in a rat model of endotoxemia-induced acute lung injury. *Acta Biochim Pol.* 2013;60(3):451-6.
68. Vasileiou I, Xanthos T, Koudouna E, Perrea D, Klonaris C, Katsargyris A,

- et al. Propofol: a review of its non-anaesthetic effects. *Eur J Pharmacol.* 2009;605(1-3):1-8.
69. Chen RM, Wu GJ, Tai YT, Sun WZ, Lin YL, Jean WC, et al. Propofol reduces nitric oxide biosynthesis in lipopolysaccharide-activated macrophages by down regulating the expression of inducible nitric oxide synthase. *Arch Toxicol.* 2003;77(7):418-23.
70. Rodríguez-López JM, Sánchez-Conde P, Lozano FS, Nicolás JL, García-Criado FJ, Cascajo C, et al. Laboratory investigation: effects of propofol on the systemic inflammatory response during aortic surgery. *Can J Anaesth.* 2006;53(7):701-10.
71. Sánchez-Conde P, Rodríguez-López JM, Nicolás JL, Lozano FS, García-Criado FJ, Cascajo C, et al. The comparative abilities of propofol and sevoflurane to modulate inflammation and oxidative stress in the kidney after aortic cross-clamping. *Anesth Analg.* 2008;106(2):371-8.
72. Kato R, Foex P. Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia-reperfusion injury: an updaters for anaesthesiologist. *Can J Anaesth.* 2002;49(8):777-91.
73. Wang H, Lu S, Yu Q, Liang W, Gao H, Li P, et al. Sevoflurane preconditioning confers neuroprotection via anti-inflammatory effects. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011;3:604-15.
74. Lucchinetti E, Ambrosio S, Aguirre J, Herrmann P, Härter L, Keel M, et al. Sevoflurane inhalation at sedative concentrations provides endothelial protection against ischemia-reperfusion injury in humans. *Anesthesiology.* 2007;106(2):262-8.

75. Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesth Analg*. 2001;93(4):981-5.
76. Kojima A, Kitagawa H, Omatsu-Kanbe M, Matsuura H, Nosaka S. Sevoflurane protects ventricular myocytes against oxidative stress-induced cellular Ca²⁺ overload and hypercontracture. *Anesthesiology*. 2013;119(3):606-20.
77. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, Yasuda T, Ebina T, Muraoka M, et al. Expression of genes for proinflammatory cytokines in alveolar macrophages during propofol and isoflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 1999;89(5):1250-6.
78. Kotani N, Takahashi S, Sessler DI, Hashiba E, Kubota T, Hashimoto H, et al. Volatile anesthetics augment expression of proinflammatory cytokines in rat alveolar macrophages during mechanical ventilation. *Anesthesiology*. 1999;91(1):187-97.
79. Giraud O, Molliex S, Rolland C, Leçon-Malas V, Desmonts JM, Aubier M, et al. Halogenated anesthetics reduce interleukin-1 β -induced cytokine secretion by rat alveolar type II cells in primary culture. *Anesthesiology*. 2003;98(1):74-81.
80. Mitsuhashi H, Shimizu R, Yokoyama MM. Suppressive effects of volatile anesthetics on cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *Int J Immunopharmacol*. 1995;17(6):529-34.
81. Jin Y, Zhao X, Li H, Wang Z, Wang D. Effects of sevoflurane and propofol on the inflammatory response and pulmonary function of

- perioperative patients with one-lung ventilation. *Exp Ther Med*. 2013;6(3):781-5.
82. de la Fuente Cid R, Hermida Ameijeiras A, Pazo Núñez M, Lado Lado F. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca: Proporciones de epidemia. *An Med Interna*. 2007;24(10):500-4.
83. Malaquin D, Tribouilloy C. Epidemiology of heart failure. *Rev Prat*. 2010;60(7):911-5.
84. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(4 Suppl A):6A-13A.
85. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiology of heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(2):163-70.
86. Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Osganian V, De Groot J, Bade J, et al. Cardiogenic shock after acute myocardial infarction. Incidence and mortality from a community-wide perspective, 1975 to 1988. *N Engl J Med*. 1991;325(16):1117-22.
87. Golding LA, Crouch RD, Stewart RW, Novoa R, Lytle BW, McCarthy PM, Taylor PC, Loop FD, Cosgrove DM 3rd. Postcardiotomy centrifugal mechanical ventricular support. *Ann Thorac Surg*. 1992;54(6):1059-63.
88. Lee WA, Gillinov AM, Cameron DE, Thompson S, Birenbaum I, Baumgartner WA, et al. Centrifugal ventricular assist device for support of the failing heart after cardiac surgery. *Crit Care Med*. 1993;21(8):1186-91.
89. Noon GP, Lafuente JA, Irwin S. Acute and temporary ventricular support with BioMedicus centrifugal pump. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(2):650-4.

90. La Franca E, Iacona R, Ajello L, Sansone A, Caruso M, Assennato P. Heart failure and mechanical circulatory assist devices. *Glob J Health Sci.* 2013;5(5):11-9.
91. Navia JL, McCarthy PM, Hoercher KJ, Feng J, Jeevantham R, Smedira NG, et al. Do left ventricular assist device (LVAD) bridge-to-transplantation outcomes predict the results of permanent LVAD implantation? *Ann Thorac Surg.* 2002;74(6):2051-62.
92. Copeland JG. Bridge to transplantation: selection and timing. *Transplant Proc.* 2000;32(7):1535-6.
93. El-Banayosy A, Korfer R, Arusoglu L, Kizner L, Morshuis M, Milting H, et al. Device and patient management in a bridge-to-transplant setting. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(3 Suppl):S98-102.
94. Crespo Leiro MG, Paniagua Martín MJ. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca refractaria o avanzada. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57(9):869-83.
95. Almenar L, Segovia J, Crespo-Leiro MG, Palomo J, Arizón JM, González-Vílchez F, et al. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXIII Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2011). *Rev Esp Cardiol* 2012;65(11):1030-8.
96. Nojiri Ch. Implantable left Ventricular Assist System. *Cir J* 2009; Suppl A:A-48-A-54.
97. El-Banayosy A, Korfer R, Arusoglu L, Kizner L, Morshuis M, Milting H, et al. Device and patient management in a bridge-to-transplant setting. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(3 Suppl):S98-102.

98. Helman DN, Morales DL, Edwards NM, Mancini DM, Chen JM, Rose EA, et al. Left ventricular assist device bridge-to-transplant network improves survival after failed cardiectomy. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(8):1187-94.
99. Reyes G, Fernández-Yáñez J, Rodríguez-Abellac H, Palomo J, Pinto A, Duarte J. Asistencia ventricular mecánica como puente al trasplante *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(1):72-5.
100. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Deng MC, Keck BM, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second Official Adult Heart Transplant Report-2005. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(8):945-55.
101. Gardner RS, McDonagh TA, MacDonald M, Henry J, Dargie HJ, Murday JA, et al. Who needs a heart transplant? *Eur Heart J* 2006;27(7):770-2.
102. Arnaoutakis GJ, George TJ, Kilic A, Beaty CA, Weiss ES, Conte JV, Shah AS. Risk factors for early death in patients bridged to transplant with continuous-flow left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(5):1549-54.
103. Williams MR, Oz MC. Indications and patient selection for mechanical ventricular assistance. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(3 Suppl):S86-91.
104. Korfer R, El-Banayosy A, Arusoglu L, Minami K, Breyman T, Seifert D, et al. Temporary pulsatile ventricular assist devices and biventricular assist devices. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(2):678-83.
105. Samuels LE, Holmes EC, Thomas MP, Entwistle JC 3rd, Morris RJ, Narula J, et al. Management of acute cardiac failure with mechanical

- assist: experience with the ABIOMED BVS 5000. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(3 Suppl):S67-72.
106. Jett GK. ABIOMED BVS 5000: experience and potential advantages. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(1):301-4.
107. Marelli D, Laks H, Fazio D, Hamilton MA, Fonarow GC, Meehan DA, et al. Mechanical assist strategy using the BVS 5000i for patients with heart failure. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(1):59-66.
108. Couper GS, Dekkers RJ, Adams DH. The logistics and cost-effectiveness of circulatory support: advantages of the ABIOMED BVS 5000. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(2):646-9.
109. Rigatelli G, Santini F, Faggian G. Past and present of cardiocirculatory assist devices: a comprehensive critical review. *J Geriatr Cardiol.* 2012;9(4):389-400.
110. Thunberg CA, Gaitan BD, Arabia FA, Cole DJ, Grigore AM. Ventricular assist device today and tomorrow. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24(4):656-80.
111. Frazier OH, Rose EA, McCarthy P, Burton NA, Tector A, Levin H, et al. Improved mortality and rehabilitation of transplant candidates treated with a long-term implantable left ventricular assist system. *Ann Surg.* 1995;222(3): 327-36;.
112. Mitter N, Shinberg R. Update on ventricular devices. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23(1):57-66.
113. Lahpor, JR. State of the art: implantable ventricular assist devices. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009;14(5): 554-9.

114. Cañizo JF, Rodríguez-Martínez D, Pérez-Caballero R, Quintana B, Ruiz M. Low-cost Pulsatile Cardiac Assist Device with Compliant Input Chamber. *Artif Organs*. 2010;34(2):136-140.
115. Sayer G, Naka Y, Jorde UP. Ventricular Assist Devices. *Cardiovasc Ther*. 2009;27(2):140–50.
116. Bolno PB, Kresh JY. Physiologic and hemodynamic basis of ventricular assist devices. *Cardiol Clin*. 2003;21(1):15-27.
117. Toeg HD, Al-Atassi T, Garcia JP, Ruel M. An update on mechanical circulatory support for heart failure therapy. *Curr Opin Cardiol*. 2014; 29(2):167-73.
118. Richenbacher WE, Naka J, Raines EP, Frazier OH, Couper GS, Pagani FD, et al. Surgical management of patients in the REMATCH Trial. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(6 Suppl): S86–92.
119. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(2):141-56.
120. Undar A, Masai T, Beyer EA, Goddard-Finegold J, McGarry MC, Fraser CD Jr. Pediatric physiologic pulsatile pump enhances cerebral and renal blood flow during and after cardiopulmonary bypass. *Artif Organs*. 2002;26(11):919-23.
121. Undar A, Masai T, Yang SQ, Eichstaedt HC, McGarry MC, Vaughn WK, et al. Pulsatile perfusion improves regional myocardial blood flow during and after hypothermic cardiopulmonary bypass in a neonatal piglet model. *ASAIO J*. 2002;48(1):90-5.

122. Kamdar F, Boyle A, Liao K, Colvin-Adams M, Joyce L, John R. Effects of centrifugal, axial, and pulsatile left ventricular assist device support on end-organ function in heart failure patients. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(4):352-9.
123. Feller E, Sorensen EN, Haddad M, Pierson RN 3rd, Johnson FL, Brown JM, et al. Clinical outcomes are similar in pulsatile and non-pulsatile left ventricular assist device recipients. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(3):1082-8.
124. Klotz S, Deng MC, Stypmann J, Roetker J, Wilhelm MJ, Hammel D, et al. Left ventricular pressure and volume unloading during pulsatile versus non-pulsatile left ventricular assist device support. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(1):143-150.
125. Radovancevic B, Vrtovec B, de Kort E, Radovancevic R, Gregoric ID, Frazier OH. End-organ function in patients on long-term circulatory support with continuous- or pulsatile-flow assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(8):815-8.
126. Loebe M, Koster A, Sanger S, Potapov EV, Kuppe H, Noon GP, et al. Inflammatory response after implantation of a left ventricular assist device: comparison between the axial flow MicroMed DeBakey VAD and the pulsatile Novacor device. *ASAIO J.* 2001;47(3):272-4.
127. Holman WL, Naftel DC, Eckert CE, Kormos RL, Goldstein DJ, Kirklin JK. Durability of left ventricular assist devices: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) 2006 to 2011. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(2):437-41.

128. Sabashnikov A1, Mohite PN, Zych B, Garcia D, Popov AF, Weymann A, et al. Outcomes and predictors of early mortality after continuous-flow left ventricular assist device implantation as a bridge to transplantation. *ASAIO J.* 2014;60(2):162-9.
129. Hoy FB, Mueller DK, Geiss DM, Munns JR, Bond LM, Linett CE, et al. Bridge to recovery for postcardiotomy failure: is there still a role for centrifugal pumps? *Ann Thorac Surg.* 2000;70(4):1259-63.
130. Curtis JJ, Walls JT, Wagner-Mann CC, Schmaltz RA, Demmy TL, McKenney CA, Mann FA. Centrifugal pumps: description of devices and surgical techniques. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(2):666-71.
131. Noon GP, Lafuente JA, Irwin S. Acute and temporary ventricular support with BioMedicus centrifugal pump. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(2):650-4.
132. Noon GP, Ball JW Jr, Short HD. BioMedicus centrifugal ventricular support for postcardiotomy cardiac failure: A review of 129 cases. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(1):291-5.
133. Emery RW, Joyce LD. Directions in cardiac assistance. *J Card Surg.* 1991;6(3):400-14.
134. Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA. Implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med.* 1998;339(21):1552-33.
135. Lisy O, Redfield MM, Jovanovic S, Jougasaki M, Jovanovic A, Leskinen H, et al. Mechanical unloading versus neurohumoral stimulation on myocardial structure and endocrine function in vivo. *Circulation.* 2000;102(3):338-43.

136. Kinoshita M, Takano H, Takaichi S, Taenaka Y, Nakatani T. Influence of prolonged ventricular assistance on myocardial histopathology in intact heart. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(12):640-5.
137. Slaughter MS. Long-term continuous flow left ventricular assist device support and end-organ function: prospects for destination therapy. *J Card Surg.* 2010;25(4):490-4.
138. Eya K, Tuzun E, Conger J, Chee HK, Byler D, Nojiri C, et al. Effect of pump flow mode of novel left ventricular assist device upon end organ perfusion in dogs with doxorubicin induced heart failure. *ASAIO J.* 2005;51(1):41-9.
139. Saito S, Westaby S, Piggot D, Dudnikov S, Robson D, Catarino PA, et al. End-organ function during chronic non-pulsatile circulation. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(4):1080-5.
140. Golding LR, Murakami G, Harasaki H, Takatani S, Jacobs G, Yada I, et al. Chronic non-pulsatile blood flow. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1982;28:81-5.
141. Chen D, Assad-Kottner C, Orrego C, Torre-Amione G. Cytokines and acute heart failure. *Crit Care Med.* 2008;36(1 Suppl):S9–16.
142. El-Menyar AA. Cytokines and myocardial dysfunction: state of the art. *J Card Fail.* 2008;14(1):61–74.
143. Mann DL, Young JB. Basic mechanisms in congestive heart failure: Recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest* 1994;105(3):897-904.
144. Hasper D, Hummel M, Kleber FX, Reindl I, Volk HD. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 1998;19(5):761-5.

145. Paulus WJ. How are cytokines activated in heart failure? *Eur J Heart Fail.* 1999;1(4):309-12.
146. Anker SD, Egerer K, Volk H-D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 1997;79(10):1426-30.
147. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999;353(9157):1838-42.
148. Hofmann U, Heuer S, Meder K, Boehler J, Lange V, Quaschnig T, et al. The proinflammatory cytokines TNF-alpha and IL-1 beta impair economy of contraction in human myocardium. *Cytokine* 2007;39(3):157-62.
149. Hudzik B, Szkodzinski J, Romanowski W, Danikiewicz A, Wilczek K, Lekston A, et al. Serum interleukin-6 concentration reflects the extent of asymptomatic left ventricular dysfunction and predicts progression to heart failure in patients with stable coronary artery disease. *Cytokine.* 2011;54(3):266-71.
150. Matsumoto M, Tsujino T, Lee-Kawabata M, Naito Y, Sakoda T, Ohyanagi M, et al. Serum interleukin-6 and C-reactive protein are markedly elevated in acute decompensated heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction. *Cytokine.* 2010;49(3):264-8.
151. Prabhu S. Cytokine-modulation of cardiac function. *Circ Res.* 2004;95(12):1140-53.
152. Hegewisch S, Weh HJ, Hossfeld DK. TNF-induced cardiomyopathy. *Lancet.* 1990;335(8684):294-5.

153. Pagani FD, Baker LS, Hsi C, Knox M, Fink MP, Visner MS. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumour necrosis factor-alpha in conscious dogs. *J Clin Invest.* 1991;90(2):389-98.
154. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992;257(5068):387-9.
155. Shimada M, Winchurch RA, Beloucif S, Robotham JL. Effect of anesthesia and surgery on plasma cytokine levels. *J Crit Care.* 1993;8(2):109-16.
156. Bone RC, Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med.* 1996;24(7):1125-8.
157. Loebe M, Gorman K, Burger R, Gage JE, Harke C, Hetzer R: Complement activation in patients undergoing mechanical circulatory support. *ASAIO J.* 1998;44(5):M340-6.
158. Deng MC, Erren M, Tjan TD, Tamminga N, Werntze B, Zimmermann P, et al. Left ventricular assist system support is associated with persistent inflammation and temporary immunosuppression. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;47(Suppl 2):326-31.
159. Galantier J, Moreira LF, Benicio A, Leirner AA, Cestari I, Bocchi EA, et al. Hemodynamic performance and inflammatory response during the use of VAD-InCor as a bridge to transplant. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(5):301-8.

160. Yamagishi T, Oshima K, Hasegawa Y, Mohara J, Kanda T, Ishikawa S, et al. Cytokine induction by LVAD in the canine kidney. *J Cardiovasc Surg.* 2001;42(6):759-68.
161. Ogawa M. Mechanisms of the development of organ failure following surgical insult: the "second attack" theory. *Clin Intensive Care.* 1996;7(1):34-8.
162. Caruso R, Verde A, Cabiati M, Milazzo F, Boroni C, Del Ry S, et al. Association of pre-operative interleukin-6 levels with interagency registry for Mechanically Assisted Circulatory Support profiles and intensive care unit stay in left ventricular assist device patients. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(6):625-33.
163. Goldstein DJ, Moazami N, Seldomridge JA, Laio H, Ashton RC Jr, Naka Y, et al. Circulatory resuscitation with left ventricular assist device support reduces interleukins 6 and 8 levels. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(4):971-4.
164. Hummel M, Czerlinski S, Friedel N, Liebenthal C, Hasper D, von Baehr R, et al. Interleukin-6 and interleukin-8 concentrations as predictors of outcome in ventricular assist device patients before heart transplantation. *Crit Care Med.* 1994;22(3):448-54.
165. Clark AL, Loebe M, Potapov EV, Egerer K, Knosalla C, Hetzer R, et al. Ventricular assist device in severe heart failure: effects on cytokines, complement and body weight. *Eur Heart J.* 2001;22(24):2275-83.
166. Driscoll KE. TNFalpha and MIP-2: role in particle-induced inflammation and regulation by oxidative stress. *Toxicol Lett.* 2000;112-113:177-83.

167. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Bies RD, Lebovitz R, Mann DL. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. *Circulation*. 1995;92(6):1487-93.
168. Schulz R, Panas DL, Catena R, Moncada S, Olley PM, Lopaschuk GD. The role of nitric oxide in cardiac depression induced by interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *Br J Pharmacol*. 1995;114(1):27-34.
169. Panas D, Khadour FH, Szabo C, Schulz R. Proinflammatory cytokines depress cardiac efficiency by a nitric oxide-dependent mechanism. *Am J Physiol*. 1998;275(3 Pt 2):H1016-23.
170. Ng SB, Tan YN, Guy GR. Differential induction of the interleukin-6 gene by tumor necrosis factor and interleukin-1. *J Biol Chem*. 1994;269(29):19021-7.
171. Saxena A, Chen W, Su Y, Rai V, Uche OU, Li N, et al. IL-1 induces proinflammatory leukocyte infiltration and regulates fibroblast phenotype in the infarcted myocardium. *J Immunol*. 2013;191(9):4838-48.
172. Ladetzki-Baehs K, Keller M, Kiemer AK, Koch E, Zahler S, Wendel A, et al. Atrial natriuretic peptide, a regulator of nuclear factor-kappaB activation in vivo. *Endocrinology*. 2007;148(1):332-6.
173. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation*. 1996;93(11):1963-9.

174. Hampton CR, Verrier ED. Systemic consequences of Ventricular Assist Devices: alterations of coagulation, immune function, inflammation, and the neuroendocrine system. *Artif Organs*. 2002;26(11):902-8.
175. Sodian R, Loebe M, Schmitt C, Potapov EV, Siniawski H, Müller J, et al. Decreased plasma concentration of brain natriuretic peptide as a potential indicator of cardiac recovery in patients supported by mechanical circulatory assist systems. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):1942-9.
176. Degn SE, Thiel S. Humoral pattern recognition and the complement system. *Scand J Immunol* 2013;78(2):181-93.
177. del Balzo UH, Levi R, Polley MJ. Cardiac dysfunction caused by purified human C3a anaphylatoxin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82(3):886-90.
178. Frey A, Ertl G, Angermann CE, Hofmann U, Störk S, Frantz S. Complement c3c as a biomarker in heart failure. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:716902.
179. Nakano M, Knowlton AA, Yokoyama T, Lesslauer W, Mann DL. Tumor necrosis factor-induced expression of heat shock protein 72 in adult feline cardiac myocytes. *Am J Physiol*. 1996;270(4 Pt 2):H1231-9.
180. Kampinga HH, Hageman J, Vos MJ, Kubota H, Tanguay RM, Bruford EA, et al. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. *Cell Stress Chaperones*. 2009;14(1):105-11.
181. Lollo PC, Moura CS, Morato PN, Amaya-Farfan J. Differential response of heat shock proteins to uphill and downhill exercise in heart,

- skeletal muscle, lung and kidney tissues. *J Sports Sci Med*. 2013;12(3):461-6.
182. Latchman DS. Heat shock proteins and cardiac protection. *Cardiovasc Res*. 2001;51(4):637-46.
 183. Mayer MP, Bukau B. Hsp70 chaperones: cellular functions and molecular mechanism. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62(6):670-84.
 184. Trost SU, Omens JH, Karlson WJ, Meyer M, Mestril R, Covell JW, et al. Protection against myocardial dysfunction after a brief ischemic period in transgenic mice expressing inducible heat shock protein 70. *J Clin Invest*. 1998;101(4):855-62.
 185. Plumier JC, Ross BM, Currie RW, Angelidis CE, Kazlaris H, Kollias G, et al. Transgenic mice expressing the human heat shock protein 70 have improved post-ischemic myocardial recovery. *J Clin Invest* 1995;95(4):1854-60.
 186. Li Z, Song Y, Xing R, Yu H, Zhang Y, Li Z, Gao W. Heat shock protein 70 acts as a potential biomarker for early diagnosis of heart failure. *PLoS One*. 2013;8(7):e67964:1-9.
 187. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82(1):47-95.
 188. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury. *N Engl J Med*. 1985;312(3):159-63.
 189. Dorado Martínez C, Rugerio Vargas C, Rivas Arancibia S. Estrés oxidativo y neurodegeneración. *Rev Fac Med UNAM*. 2003;46(6):229-35.
 190. Trachootham D, Lu W, Ogasawara MA, Nilsa RD, Huang P. Redox regulation of cell survival. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(8):1343-74.

191. Ray PD, Huang BW, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal.* 2012;24(5):981–90.
192. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetyl-choline. *Nature* 1980;288(5789):373-6.
193. Archer S. Measurement of nitric oxide in biological models. *FASEB J.* 1993;7(2):349-60.
194. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993;329(27):2002-12.
195. Bogdan C, Rölinghoff M, Diefenbach A. Reactive oxygen and reactive nitrogen intermediates in innate and specific immunity. *Curr Opin Immunol.* 2000;12(1):64-76.
196. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991;43(2):109-42.
197. Sarkar D, Vallance P, Harding SE. Nitric oxide: not just a negative inotrope. *Eur J Heart Fail.* 2001;3(5):527-34.
198. Rodríguez-Bernal GJ, Sánchez-Hernández PP, Morillas P, Otero J, Del Cañizo JF, Delgado-Martos MJ, et al. Effects of ventricular assist devices on cerebral blood flow: comparison of pulsatile-flow and continuous-flow devices. *Exp Clin Cardiol.* 2014;20(1):1615-25.
199. Hodeige D, De Pauw M, Eechaute W, Weyne J, Heyndrickx GR. On the validity of blood flow measurement using colored microspheres. *Am J Physiol.* 1999;276(4 Pt 2):H1150-8.

200. Prinzen FW, Bassingthwaighte JB. Blood flow distribution by microsphere deposition methods. *Cardiovasc Res.* 2000;45(1):13-21.
201. Becker M, Beglinger R, Stauffer UG. The Gottinger minipig as a laboratory animal (author's transl). *Res Exp Med (Berl).* 1976;167(2):185-92.
202. King RB, Bassingthwaighte JB, Hales JR, Rowell LB. Stability of heterogeneity of myocardial blood flow in normal awake baboons. *Circ Res.* 1985;57(2):285-95.
203. Kowallik P, Schulz R, Guth BD, Schade A, Paffhausen W, Gross R, et al. Measurement of regional myocardial blood flow with multiple colored microspheres. *Circulation.* 1991;83(3):974-82.
204. Garbade J, Bittner HB, Barten MJ, Mohr FW. Current trends in implantable left ventricular assist devices. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:290561.
205. Mets B. Anesthesia for left ventricular assist device placement. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000;14(3):316-26.
206. Feussner M, Mukherjee C, Garbade J, Ender J. Anaesthesia for patients undergoing ventricular assist-device implantation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2012;26(2):167-77.
207. Jessup M, Núñez-Gil IJ. Insuficiencia cardiaca y asistencias ventriculares: nuevas respuestas para antiguas preguntas. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61(12):1231-5.
208. Von Ruden SA, Murray MA, Grice JL, Proebstle AK, Kopacek KJ. The pharmacotherapy implications of ventricular assist device in the patient with end-stage heart failure. *J Pharm Pract.* 2012;25(2):232-49.

209. Stone ME. Current status of mechanical circulatory assistance. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007;11(3):185-204.
210. Kocabas S, Askar FZ, Yagdi T, Engin C, Ozbaran M. Anesthesia for ventricular assist device placement: experience from a single center. *Transplant Proc.* 2013; 45(3): 1005-8.
211. Heath MJ, Dickstein ML. Perioperative management of the left ventricular assist device recipient. *Prog Cardiovasc Dis.* 2000;43(1): 47-54.
212. Nicolosi AC, Pagel PS. Perioperative considerations in the patient with a left ventricular assist device. *Anesthesiology.* 2003;98(2):565-70.
213. Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, Pasch T, Schaub MC. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *Br J Anaesth.* 2003;91(4):551-65.
214. Zaugg M, Lucchinetti E, Garcia C, Pasch T, Spahn DR, Schaub MC. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part II. Clinical implications. *Br J Anaesth.* 2003;91(4):566-76.
215. Allen J, Sidebotham D. Postoperative care and complications after ventricular assist device implantation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2012;26(2):231-46.
216. Stehlik J, Nelson DM, Kfoury AG, Reid BB, Clayson SE, Nelson KE, Christensen BJ, Renlund DG, Movsesian MA, Cowley CG, Smith HK, Rasmusson BY, Long JW. Outcome of noncardiac surgery in patients with ventricular assist devices. *Am J Cardiol.* 2009;103(5):709-12.
217. Brown JB, Hallinan WM, Massey HT, Bankey PE, Cheng JD, Stassen NA, et al. Does the need for noncardiac surgery during ventricular assist

- device therapy impact clinical outcome? *Surgery*. 2009;146(4):627-33.
218. Chestovich PJ, Kwon MH, Cryer HG, Tillou A, Hiatt JR. Surgical procedures for patients receiving mechanical cardiac support. *Am Surg*. 2011;77(10):1314-7.
 219. Tramèr MR, Moore RA, McQuay HJ. Propofol and bradycardia: causation, frequency and severity. *Br J Anaesth*. 1997;78(6):642–51.
 220. Claeys MA, Gepts E, Camu F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth*. 1988; 60(1):3-9.
 221. Monk CR, Coates DP, Prys-Roberts C, Turtle MJ, Spelina K. Haemodynamic effects of prolonged propofol infusions supplementing nitrous oxide anaesthesia for peripheral vascular surgery. *Br J Anaesth*. 1987; 59(8):954-60.
 222. Robinson BJ, Ebert TJ, O'Brien TJ, Colino MD, Muzi M. Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans: Sympathoinhibition or direct vascular relaxation? *Anesthesiology*. 1997; 86(1):64-72.
 223. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology*. 1992;76(5):725–33.
 224. Ebert TJ, Muzi M. Propofol and autonomic reflex function in humans. *Anesth Analg* 1994;78(2):369–75.
 225. Kanaya N, Murray PA, Damron DS. Propofol and ketamine only inhibit intracellular Ca^{2+} transients and contraction in rat ventricular myocytes at supraclinical concentrations. *Anesthesiology*. 1998;88(3):781-91.

226. Kanaya N, Hirata N, Kurosawa S, Nakayama M, Namiki A. Differential Effects of Propofol and Sevoflurane on Heart Rate Variability. *Anesthesiology* 2003;98(1):34-40.
227. Albertin A, La Colla L, Gandolfi A, Colnaghi E, Mandelli D, Gioia G, et al. Greater peripheral blood flow but less bleeding with propofol versus sevoflurane during spine surgery: a possible physiologic model? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(18):2017-22.
228. Conzen PF, Vollmar B, Habazettl H, Frink EJ, Peter K, Messmer K. Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats. *Anesth Analg*. 1992;74(1):79-88.
229. Conzen PF, Fischer S, Detter C, Peter K, Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology*. 2003;99(4):826-33.
230. Lorsomradee S, Cromheecke S, Lorsomradee S, De Hert SG. Effects of sevoflurane on biomechanical markers of hepatic and renal dysfunction after coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006;20(5):684-90.
231. Kaisti KK, Metsahonkala L, Teras M, Oikonen V, Aalto S, Jaaskelainen S, Hinkka S, Scheinin H. Effects of surgical levels of propofol and sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in healthy subjects studied with positron emission tomography. *Anesthesiology*. 2002;96(6):1358-70.
232. Bundgaard H, von Oettingen G, Larsen KM, Lansfeldt U, Jensen KA, Nielsen E, et al. Effects of sevoflurane on intracranial pressure, cerebral blood flow and cerebral metabolism. A dose-response study in patients

- subjected to craniotomy for cerebral tumours. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42(6):621-7.
233. Kolbitsch C, Lorenz IH, Hörmann C, Schocke M, Kremser C, Zschiegner F, et al. A subanesthetic concentration of sevoflurane increases regional cerebral blood flow and regional cerebral blood volume and decreases regional mean transit time and regional cerebrovascular resistance in volunteers. *Anesth Analg*. 2000;91(1):156-62.
234. Matta BF, Mayberg TS, Lam AM. Direct cerebrovasodilatory effects of halothane, isoflurane, and desflurane during propofol-induced isoelectric electroencephalogram in humans. *Anesthesiology*. 1995; 83(5):980–5.
235. Matta BF, Heath KJ, Tipping K, Summors AC. Direct cerebral vasodilatory effects of sevoflurane and isoflurane. *Anesthesiology*. 1999; 91(3):677–80.
236. Artru AA, Shapira Y, Bowdle TA. Electroencephalogram, cerebral metabolic, and vascular responses to propofol anesthesia in dogs. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1992;4(2):99-109.
237. Ludbrook GL, Visco E, Lam A. Propofol: Relation between brain concentrations, electroencephalogram, middle cerebral artery blood flow velocity, and cerebral oxygen extraction during induction of anesthesia. *Anesthesiology*. 2002;97(6):1363-70.
238. Vandesteene A, Trempont V, Engleman E, Deloof T, Focroul M, Schoutens A, DeRood M. Effects of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. *Anaesthesia*. 1988;43(Suppl):42–3.
239. Artru AA, Lam AM, Johnson JO, Sperry RJ. Intracranial pressure,

- middle cerebral artery flow velocity, and plasma inorganic fluoride concentrations in neurosurgical patients receiving sevoflurane or isoflurane. *Anesth Analg*. 1997;85(3):587–92.
240. Petersen KD, Landsfeldt U, Cold GE, Petersen CB, Mau S, Hauerberg J, et al. Intracranial pressure and cerebral hemodynamic in patients with cerebral tumors: A randomized prospective study of patients subjected to craniotomy in propofol–fentanyl, isoflurane–fentanyl, or sevoflurane–fentanyl anesthesia. *Anesthesiology*. 2003;98(2):329-36.
241. Slaughter MS, Sobieski MA, Gallagher C, Dia M, Silver MA. Low incidence of neurologic events during long-term support with the HeartMate XVE left ventricular assist device. *Tex Heart Inst J*. 2008;35(3):245-9.
242. Saeki Y, Hasegawa Y, Shibamoto T, Yamaguchi Y, Hayashi T, Tanaka S, et al. The effects of sevoflurane, enflurane, and isoflurane on baroreceptor-sympathetic reflex in rabbits. *Anesth Analg*. 1996;82(2):342-8.
243. Kanaya N, Kawana S, Tsuchida H, Miyamoto A, Ohshika H, Namiki A: Comparative myocardial depression of sevoflurane, isoflurane and halothane in cultured neonatal rat ventricular myocytes. *Anesth Analg*. 1998;87(5):1041-7.
244. Ebert TJ, Muzi M, Lopatka CW. Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans: A comparison to desflurane. *Anesthesiology*. 1995;83(1):88-95.
245. Cope DK, Impastato WK, Cohen MV, Downey JM. Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. *Anesthesiology*.

- 1997;86(3):699–709.
246. Preckel B, Schlack W, Comfère T, Obal D, Barthel H, Thämer V. Effects of enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on reperfusion injury after regional myocardial ischaemia in the rabbit heart in vivo. *Br J Anaesth*. 1998;81(6):905-12.
247. Toller WG, Kersten JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Sevoflurane reduces myocardial infarct size and decreases the time threshold for ischemic preconditioning in dogs. *Anesthesiology*. 1999;91(5):1437-46.
248. Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, Pasch T, Schaub MC: Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial KATP channels via multiple signaling pathways. *Anesthesiology*. 2002; 97(1):4-14.
249. Hanouz JL, Yvon A, Massetti M, Lepage O, Babatasi G, Khayat A, Bricard H, Gérard JL: Mechanisms of desflurane-induced preconditioning in isolated human right atria in vivo. *Anesthesiology*. 2002;97(1):33-41.
250. Zhao J, Wang F, Zhang Y, Jiao L, Lau WB, Wang L, et al. Sevoflurane preconditioning attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via caveolin-3-dependent cyclooxygenase-2 inhibition. *Circulation*. 2013; 128(11 Suppl 1):S121-9.
251. Shiomi M, Miyamae M, Takemura G, Kaneda K, Inamura Y, Onishi A, et al. Induction of autophagy restores the loss of sevoflurane cardiac preconditioning seen with prolonged ischemic insult. *Eur J Pharmacol*. 2014;724:58-66.
252. Zhou C, Li H, Yao Y , Li L. Delayed remote ischemic preconditioning

- produces an additive cardioprotection to sevoflurane postconditioning through an enhanced heme oxygenase 1 level partly via nuclear factor erythroid 2-related factor 2 nuclear translocation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014;19(6):558-66.
253. De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, Mertens E, De Blier IG, Stockman BA, et al. Effects of Propofol, Desflurane, and Sevoflurane on Recovery of Myocardial Function after Coronary Surgery in Elderly High-risk Patients. *Anesthesiology.* 2003;99(2):314-23.
254. Malagon I, Hogenbirk K, van Pelt J, Hazekamp MG, Bovill JG. Effect of three different anaesthetic agents on the postoperative production of cardiac troponin T in paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2005;94(6):805-9.
255. Guerrero Orriach JL, Galán Ortega M, Ramirez Aliaga M, Iglesias P, Rubio Navarro M, Cruz Mañas J. Prolonged sevoflurane administration in the off-pump coronary artery bypass graft surgery: beneficial effects. *J Crit Care.* 2013;28(5):879.e13-8.
256. Ko SH, Yu CW, Lee SK, Choe H, Chung MJ, Kwak YG, et al. Propofol attenuates ischemia-reperfusion injury in the isolated rat heart. *Anesth Analg.* 1997;85(4):719-24.
257. Sun HY, Xue FS, Xu YC, Li CW, Xiong J, Liao X, et al. Propofol improves cardiac functional recovery after ischemia-reperfusion by up regulating nitric oxide synthase activity in the isolated rat hearts. *Chin Med J (Engl).* 2009;122(24):3048-54.
258. Mets B. The pharmacokinetics of anesthetic drugs and adjuvants during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol*

- Scand.2000;44(3):261-73.
259. Barbosa RA, Santos SR, White PF, Pereira VA, Silva Filho CR, Malbouisson LM, et al. Effects of cardiopulmonary bypass on propofol pharmacokinetics and bispectral index during coronary surgery. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(3):215-21.
260. Bernard JM, Doursout MF, Wouters P, Hartley CJ, Merin RG, Chelly JE. Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology*. 1992;17(3):541-5.
261. Nielsen VG, Tan S, Kirk KA, et al. Halothane and xanthine oxidase increase hepatocellular enzyme release and circulating lactate after ischemia-reperfusion in rabbits. *Anesthesiology* 1997;87(4):908-17.
262. Caglayan F, Caglayan O, Gunel E, Elcuman Y, Cakmak M. Intestinal ischemia-reperfusion and plasma enzyme levels. *Pediatr Surg Int* 2002;18(4):255-7.
263. Abrahão MS, Montero EFS, Junqueira VBC, Giavarotti L, Juliano Y, Fagundes DJ. Biochemical and morphological evaluation of ischemia-reperfusion injury in rat small bowel modulated by ischemic preconditioning. *Transplant Proc* 2004;36(4):860-2.
264. Sachs SM, Morton JH, Schwartz SI. Acute mesenteric ischemia. *Surgery* 1982;92(4):646-53.
265. Yamaguchi T, Sawa Y, Masai T, Nishimura M, Chang JC, Nishida T, Ohtake S, Matuda H. Hepatic sinusoid endothelial dysfunction plays a role in hyperbilirubinemia in patients following implantation of an LVAD. *ASAIO J*. 1997;43(5):M449-52.
266. Miller LW, Lietz K, Candidate selection for long-term left ventricular

- assist device therapy for refractory heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(7):756-64.
267. Bellomo R. Acute renal failure. En: Oh T. Oxford, Butterworth-Heinemann [ed], *Intensive Care Manual*, 4th edition. 1997, págs. 357-63.
268. Isles CG, Paterson JR. Serum creatinine and urea: Make the most of these simple test. *Br J Hosp Med* 1996;55(8):513-6.
269. Story DA, Poustie S, Liu G, McNicol PL. Changes in plasma creatinine concentration after cardiac anesthesia with isoflurane, propofol, or sevoflurane: a randomized clinical trial. *Anesthesiology*. 2001;95(4):842-8.
270. Mazze RI, Callan CM, Galvez ST, Delgado-Herrera L, Mayer DB. The effects of sevoflurane on serum creatinine and blood urea nitrogen concentrations: A retrospective, twenty-two-center, comparative evaluation of renal function in adult surgical patients. *Anesth Analg*. 2000;90(3):683-8.
271. Groudine SB, Fragen RJ, Kharasch ED, Eisenman TS, Frink EJ, McConnell S. Comparison of renal function following anesthesia with low-flow sevoflurane and isoflurane. *J Clin Anesth*. 1999;11(3):201-7.
272. Bito H, Ikeuchi Y, Ikeda K. Effects of low-flow sevoflurane anesthesia on renal function: Comparison with high-flow sevoflurane anesthesia and low-flow isoflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 1997;86(6):1231-7.
273. Obata R, Bito H, Ohmura M, Moriwaki G, Ikeuchi Y, Katoh T, et al. The effects of prolonged low-flow sevoflurane anesthesia on renal and hepatic function. *Anesth Analg*. 2000;91(5):1262-8.
274. Kharasch ED, Frink EJ Jr, Zager R, Bowdle TA, Artru A, Nogami WM.

- Assessment of low-flow sevoflurane and isoflurane effects on renal function using sensitive markers of tubular toxicity. *Anesthesiology*.1997; 86(6):1238-53.
275. Ebert TJ, Frink EJ Jr, Kharasch ED. Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1.25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology*. 1998;88(3):601-10.
276. Ebert TJ, Arain AR. Renal responses to low-flow desflurane, sevoflurane, and propofol in patients. *Anesthesiology* 2000;93(6):1401-6.
277. De Hert S, Vlasselaers D, Barbé R, Ory JP, Dekegel D, Donnadonni R, et al. A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on pump coronary surgery. *Anaesthesia*. 2009;64(9):953-60.
278. Tuzun E, Narin C, Gregoric ID, Cohn WE, Frazier OH. Ventricular assist device outflow-graft site: effect on myocardial blood flow. *J Surg Res*. 2011;171(1):71-5.
279. Dodds WJ. The pig model for biomedical research. *Federation Proc* 1982;41:247-256.
280. Annecke T, Kubitz JC, Kahr S, Hilberath JM, Langer K, Kemming GI, et al. Effects of sevoflurane and propofol on ischaemia-reperfusion injury after thoracic-aortic occlusion in pigs. *Br J Anaesth*. 2007 May;98(5):581-90.

8.- ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Índice de Figuras

	Pág.
Figura 1. Estructura química de los agentes halogenados.	32
Figura 2. Distribución del tipo de asistencia ventricular previa al trasplante, por periodos.	48
Figura 3. Presiones en el sistema circulatorio.	52
Figura 4. Tipos de bombas según el flujo que producen.	53
Figura 5. Fotografía de la bomba Biomédicus.	59
Figura 6. Vista panorámica del quirófano de la Unidad de Cirugía Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.	80
Figura 7. Respirador Dräger SA 1.	82
Figura 8. Capnógrafo Ohmeda.	82
Figura 9. Analizador de gases en sangre GEM®Premiere.	82
Figura 10. Fotografía y esquema de la bomba Biomédicus.	83
Figura 11. Motor de la consola, una vez implantada la bomba Biomédicus.	84
Figura 12. Consola Biomédicus.	85
Figura 13. Separación de la aorta y la arteria pulmonar.	94
Figura 14. Clampaje lateral aorta torácica ascendente (A). Exposición ápex ventrículo y colocación suturas circulares (B). Cánula de drenaje ventrículo izquierdo (aferente) y Cánula aórtica	

(eferente) (C).	96
Figura 15. Flujo sanguíneo cerebral en ambos lóbulos frontales en los grupos Sevoflurano (S) y Propofol (P) antes de asistencia (AAs) y a los 30 minutos de la asistencia parcial (AP 30'): lóbulo derecho (A) y lóbulo izquierdo (B).	123
Figura 16. Flujo sanguíneo en el ventrículo derecho (A) y en el pulmón (B) en los grupos Sevoflurano (S) y Propofol (P) antes de asistencia (AAs) y a los 30 minutos de la asistencia parcial (AP 30').	125
Figura 17. Flujo sanguíneo en el ventrículo izquierdo en los grupos Sevoflurano (S) y Propofol (P) antes de asistencia (AAs) y a los 30 minutos de la asistencia parcial (AP 30'): epicardio (A) y endocardio (B).	127
Figura 18. Flujo sanguíneo en el riñón en los grupos Sevoflurano (S) y Propofol (P) antes de asistencia (AAs) y a los 30 minutos de la asistencia parcial (AP 30'): riñón derecho (A) y riñón izquierdo (B).	129
Figura 19. Flujo sanguíneo en el hígado (A) y en el intestino (B) en los grupos Sevoflurano (S) y Propofol (P) antes de asistencia (AAs) y a los 30 minutos de la asistencia parcial (AP 30').	131

Índice de Tablas

	Pág.
Tabla 1. Distribución de la edad, peso y talla en los dos grupos experimentales, grupo Propofol y grupo Sevoflurano.	112
Tabla 2. Variables Hemodinámicas I: mediciones antes del clampaje (Basal), antes de la asistencia (AAs) y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30´) en el grupo Propofol y en el grupo Sevoflurano.	114
Tabla 3. Variables Hemodinámicas II: mediciones antes del clampaje (Basal), antes de la asistencia (AAs) y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30´) en el grupo Propofol y en el grupo Sevoflurano.	115
Tabla 4. Variables Hemodinámicas III: mediciones antes del clampaje (Basal), antes de la asistencia (AAs) y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30´) en el grupo Propofol y en el grupo Sevoflurano.	116
Tabla 5. Variables de la gasometría arterial: mediciones antes del clampaje (Basal), antes de la asistencia (AAs) y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30´) en el grupo Propofol (n=5) y en el grupo Sevoflurano (n=5).	117
Tabla 6. Variables hematológicas: mediciones antes del clampaje (Basal), antes de la asistencia (AAs) y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30´) en el grupo Propofol y en el grupo Sevoflurano.	118
Tabla 7. Variables bioquímicas de marcadores de daño tisular: mediciones antes del clampaje (Basal), antes de la asistencia (AAs) y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30´) en el grupo	

Propofol y en el grupo Sevoflurano.	120
Tabla 8. Variables de la respuesta inflamatoria: mediciones antes del clampaje (Basal), antes de la asistencia (AAs) y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30´) en el grupo Propofol y en el grupo Sevoflurano.	121
Tabla 9. Microesferas en ambos hemisferios cerebrales, antes de la asistencia (AAs) y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30´), en el grupo Propofol y en el grupo Sevoflurano.	122
Tabla 10. Microesferas en el ventrículo derecho y pulmón antes de la asistencia (AAs) y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30´), en el grupo Propofol y en el grupo Sevoflurano.	124
Tabla 11. Microesferas en el ventrículo izquierdo antes de la asistencia (AAs) y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30´), en el grupo Propofol y en el grupo Sevoflurano.	126
Tabla 12. Microesferas en el riñón antes de la asistencia (AAs) y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30´), en el grupo Propofol y en el grupo Sevoflurano.	128
Tabla 13. Microesferas en el hígado y en el intestino antes de la asistencia (AAs) y tras 30 minutos de asistencia parcial (AP 30´), en el grupo Propofol y en el grupo Sevoflurano.	130

9.- ANEXO

Research Article

Effects of Sevoflurane and Propofol on Organ Blood Flow in Left Ventricular Assist Devices in Pigs

**Paloma Morillas-Sendín,¹ Emilio Delgado-Baeza,²
María Jesús Delgado-Martos,² Mónica Barranco,¹ Juan Francisco del Cañizo,²
Manuel Ruíz,³ and Begoña Quintana-Villamandos^{1,4}**

¹Department of Anesthesiology and Intensive Care, Gregorio Marañón University General Hospital, 28007 Madrid, Spain

²Department of Experimental Medicine and Surgery, Gregorio Marañón University General Hospital, 28007 Madrid, Spain

³Department of Cardiac Surgery, Gregorio Marañón University General Hospital, 28007 Madrid, Spain

⁴Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Complutense University, 28040 Madrid, Spain

Correspondence should be addressed to Begoña Quintana-Villamandos; begoquinti@gmail.com

Received 26 March 2015; Revised 16 June 2015; Accepted 29 June 2015

Academic Editor: Giulio Agnetti

Copyright © 2015 Paloma Morillas-Sendín et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The aim of this study was to assess the effect of sevoflurane and propofol on organ blood flow in a porcine model with a left ventricular assist device (LVAD). Ten healthy minipigs were divided into 2 groups (5 per group) according to the anesthetic received (sevoflurane or propofol). A Biomedicus centrifugal pump was implanted. Organ blood flow (measured using colored microspheres), markers of tissue injury, and hemodynamic parameters were assessed at baseline (pump off) and after 30 minutes of partial support. Blood flow was significantly higher in the brain (both frontal lobes), heart (both ventricles), and liver after 30 minutes in the sevoflurane group, although no significant differences were recorded for the lung, kidney, or ileum. Serum levels of alanine aminotransferase and total bilirubin were significantly higher after 30 minutes in the propofol group, although no significant differences were detected between the groups for other parameters of liver function, kidney function, or lactic acid levels. The hemodynamic parameters were similar in both groups. We demonstrated that, compared with propofol, sevoflurane increases blood flow in the brain, liver, and heart after implantation of an LVAD under conditions of partial support.

1. Introduction

Ventricular assist devices (VADs) are a promising therapeutic option for patients with advanced heart failure. VADs can act as a bridge to transplantation, as a destination therapy for patients with contraindications to transplantation, or as a bridge to a future recovery [1–3]. In the last few decades, VADs have been increasingly used in patients with end-stage heart failure, because heart transplantation is limited by a marked lack of donors [4].

The main purpose of a VAD is to maintain perfusion of vital organs. To improve the clinical output of the VAD, it is necessary to optimize perioperative conditions (continuous-flow VAD, hemodynamic monitors, and anesthetic drugs) [5, 6]. Although several studies show the effects of the VAD

on organ blood flow (heart, brain, liver, and kidney) [7–9], the effect of anesthetics on organ blood flow in patients with a VAD has not been analyzed to date. Several studies have reported data on the response of organ blood flow to the administration of various anesthetics [10–13], although this effect remains unclear for VADs.

Given the beneficial effects of volatile anesthetics (sevoflurane) compared with intravenous anesthesia (propofol) on organ blood flow during cardiovascular surgery [14–17], we hypothesized that, compared with propofol, sevoflurane would increase organ blood flow in patients with a left AD (LVAD). The aim of this study was to investigate differences between the effect of sevoflurane-based volatile anesthetic and that of propofol-based intravenous anesthetics on organ blood flow (brain, liver, heart, kidney, lung, and intestine)

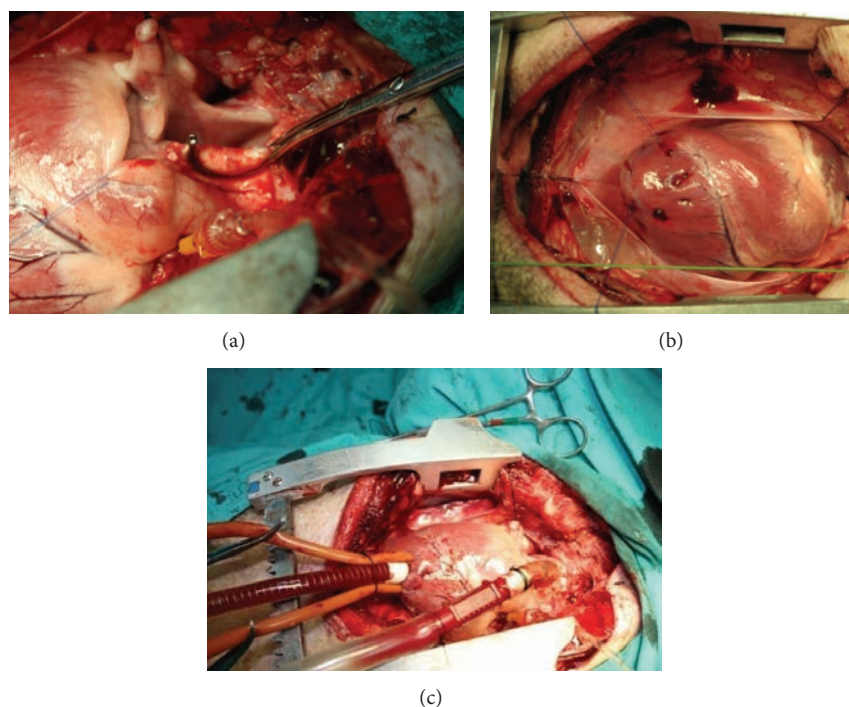


Figure 1: LVAD placement. Aortic partial cross-clamp (a). Implant of the input cannula through the apex of the left ventricle (b and c).

and to assess markers of tissue injury after implantation of an LVAD (continuous centrifugal pump) under conditions of partial support in a porcine model.

2. Methods

The animals used in our experiment were from the farm of the Technological Institute of Agrarian Development (EX 013-C) (Community of Madrid, Spain). The pigs were moved from this farm to the Experimental Medicine and Surgery Unit, Gregorio Marañón University General Hospital (ES280790000087), where they remained under a controlled environment until the intervention (20–22°C and relative humidity of 55%). The study was performed in accordance with European Union guidelines on the protection of animals used for experimental and other scientific purposes (Directive 2010/63/EU and Spanish Royal Decree RD 53/2013 BOE) and was approved by the Ethics Committee, Gregorio Marañón University General Hospital, Madrid, Spain.

2.1. Experimental Design. The study was conducted with ten healthy minipigs. Animals were block-randomized (Microsoft Excel 2003) to receive either propofol in continuous perfusion as anesthetic maintenance (propofol group, $n = 5$) or sevoflurane (sevoflurane group, $n = 5$).

2.1.1. Anesthesia Protocol. The animals were simultaneously premedicated with intramuscular ketamine 20 mg/kg (Ketolar, Parke-Davis, Madrid, Spain) and atropine 0.04 mg/kg (Atropina Braun, Serra-Pamies, Reus, Spain). Pulse oximetry and electrocardiographic monitoring were performed in

the operating room. The pigs were provided with oxygen 100% via a face mask, a 20 G cannula was inserted into an ear vein, and anesthesia was induced with intravenous fentanyl 2.5 $\mu\text{g/kg}$ (Fentanest, Kern Pharma, Barcelona, Spain) and propofol 4 mg/kg (Diprivan 1%, AstraZeneca, Madrid, Spain). After intubation, the animal was connected to a volume-controlled ventilator (Dräger SA1, Dräger Medical AG, Lübeck, Germany) with FIO_2 of 1, an inspiratory:expiratory ratio of 1:2, a tidal volume of 12–15 mL/kg, and the respiratory rate adjusted to maintain normocapnia as previously described [18]. Anesthesia was maintained with intravenous fentanyl (2.5 $\mu\text{g/kg/30 min}$) in all animals and propofol in continuous infusion (11–12 mg/kg/h) (propofol group) or 2% sevoflurane (sevoflurane group). All animals received an infusion of saline solution (8 mL/kg/h). A 9 F arterial catheter was inserted into the right femoral artery and a pulmonary artery catheter (7.5 F Swan-Ganz CCombo catheter, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) connected to an oximetry monitor (Vigilance, Edwards Critical-Care Division, Irvine, CA, USA) was inserted into the right internal jugular vein.

2.1.2. Surgical Protocol. A Biomedicus 540 centrifugal pump was implanted in the minipigs undergoing continuous-flow support. After median sternotomy, the animal was heparinized at a dose of 4 mg/kg. An aortic partial cross-clamp was applied (just for anastomosing the output cannula of the LVAD to the aorta) and a 2 cm aortotomy performed (Figure 1(a)). The output cannula of the LVAD was anastomosed to the ascending aorta, and the input cannula

(23F Medtronic Ultraflex Medtronic Inc., Minneapolis, USA) was placed through the apex of the left ventricle. The implant of the input cannula is practiced by placing two circular sutures (Figure 1(b)), and then the cannula was placed with two turnstiles around the cannula (Figure 1(c)). Finally, both cannulas were connected to the device. LVAD placement was without cardiopulmonary bypass and without cardioplegia. Console parameters were adjusted to obtain a pump flow of 50% (partial support) of the baseline cardiac output (cardiac output before LVAD is initiated) using the pulmonary artery catheter for 30 minutes. Input flow was measured using an ultrasound transducer (EMTEC, Germany) attached to the input cannula of the device.

2.2. Organ Blood Flow Measurements. Colored microspheres (Dye-Trak, Triton Technology Inc., San Diego, CA, USA) were used to measure organ blood flow. Once the LVAD was implanted (before the start of LVAD, baseline), yellow microspheres (diameter of 12 microns) were injected into the left atrium (1.5 million microspheres per injection). The LVAD was then initiated, and violet microspheres were injected after 30 minutes of partial support. After each experiment, the animal was sacrificed using potassium chloride, and tissue samples of both brain hemispheres (right and left frontal lobe), heart (right and left ventricles), liver, lung (middle lobe of right lung), kidney, and ileum were obtained to measure organ blood flow. The basic principle of all deposition techniques for regional flow measurement is that the deposition is proportional to the flow (per unit volume or mass of tissue). Due to the movement of microspheres out of the capillaries into the interstitium, retention of microspheres is excellent. The idea is that deposited markers give a measure of flow per unit volume of tissue at the level of the capillaries. The microspheres were isolated from tissue by digestion with potassium hydroxide, they were centrifugated, the dyes were extracted from the colored microspheres, and the separation of colors and measurement of their concentration was performed by spectrometry [19, 20].

2.3. Markers of Tissue Injury. Serum levels of total bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase, and alkaline phosphatase were evaluated as parameters of hepatobiliary function. Creatinine and urea were studied as parameters of renal function. Lactate dehydrogenase and lactate were measured as nonspecific indicators of tissue injury. All previously described markers of tissue injury and nitric oxide (NO) were studied at baseline (after implantation before turning it on) and 30 minutes after implantation of the LVAD.

2.4. Hemodynamic Measurements. The hemodynamic data included heart rate, mean arterial pressure, mean pulmonary arterial pressure, central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure, systemic vascular resistance index, pulmonary vascular resistance index, continuous cardiac output, and mixed venous oxygen saturation, all of which were recorded at baseline and 30 minutes after implantation of the LVAD. Body temperature was also studied.

2.5. Hematologic Parameters and Arterial Blood Gas Measurements. A femoral arterial catheter was used to perform the hematologic and blood gas analyses at baseline and 30 minutes after implantation of the LVAD.

2.6. Data Analysis and Statistics. The primary endpoint was organ blood flow in the LVAD, which was compared between the two groups. The variable was expressed as mean \pm SEM. We used the Kolmogorov-Smirnov test to analyze the distribution of quantitative variables; between-group comparisons were based on the *t*-test for independent samples. Statistical significance was set at a *P* value of <0.05 . The statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) and S-PLUS 6.1.

3. Results

3.1. Physiological Parameters. No differences were detected between the groups (sevoflurane versus propofol) in terms of age (143 ± 7 versus 126 ± 10 days, $P = 0.28$), weight (34 ± 1 versus 25 ± 3 kg, $P = 0.052$), or height (93 ± 2 versus 87 ± 1 cm, $P = 0.07$).

3.2. Effect of Anesthetics on Organ Blood Flow. Blood flow was significantly higher in the brain (both frontal lobes) (Figures 2(a) and 2(b)), heart (both ventricles) (Figures 3(a) and 3(b)), and liver (Figure 4(a)) after 30 minutes of partial support in the sevoflurane group than in the propofol group, although no significant differences were recorded for the lung (Figure 4(b)), kidney (Figure 5(a)), or ileum (Figure 5(b)).

3.3. Effect of Anesthetics on Markers of Tissue Injury and Nitric Oxide. Serum levels of alanine aminotransferase and total bilirubin were significantly higher after 30 minutes of partial support in the group that received propofol. However, there were no significant differences between the groups in other parameters of liver function and kidney function or in lactic acid levels (Table 1). There were no differences between the groups in nitric oxide in plasma (Table 1).

3.4. Hemodynamic Parameters. No differences were found between the groups in pump flow of LVAD (propofol group 0.94 ± 0.09 L/min versus sevoflurane group 1.01 ± 0.09 L/min).

The hemodynamic parameters showed marked stability in both groups; there were no significant differences in either the sevoflurane group or the propofol group before implantation of the LVAD and after 30 minutes of partial support (Table 2).

3.5. Hematologic Parameters and Blood Gas Analysis. No statistically significant differences were found between the groups for hemoglobin and hematocrit after 30 minutes (Table 3). Arterial oxygenation, systemic arterial PCO_2 , bicarbonate, and pH were similar in both groups before implantation and after 30 minutes of partial support (Table 3).

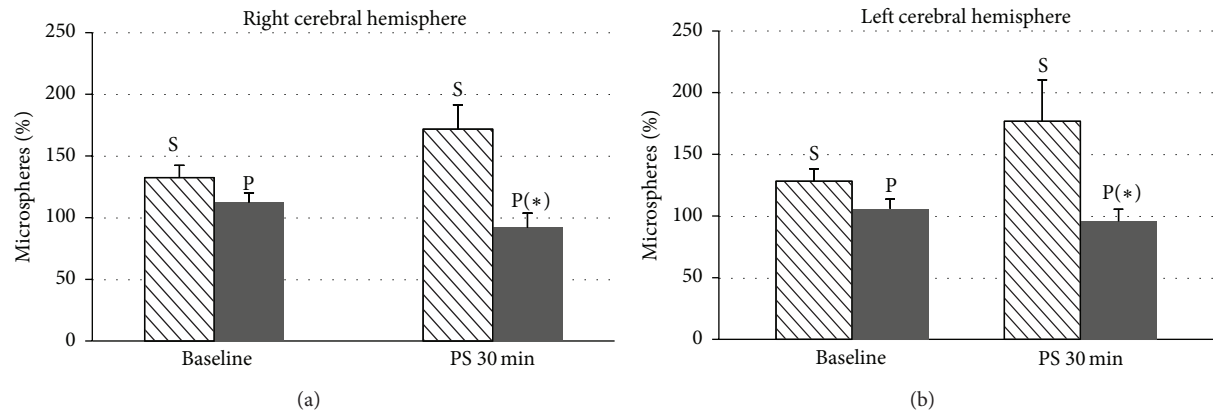


Figure 2: Data are expressed as the mean \pm standard error of the mean. Cerebral blood flow in the right frontal lobe (a) and left frontal lobe (b) of pigs with a ventricular assist device in both groups, sevoflurane (S) and propofol (P), at baseline and after 30 minutes of partial support. Statistically significant differences are shown: * $P < 0.05$ versus sevoflurane.

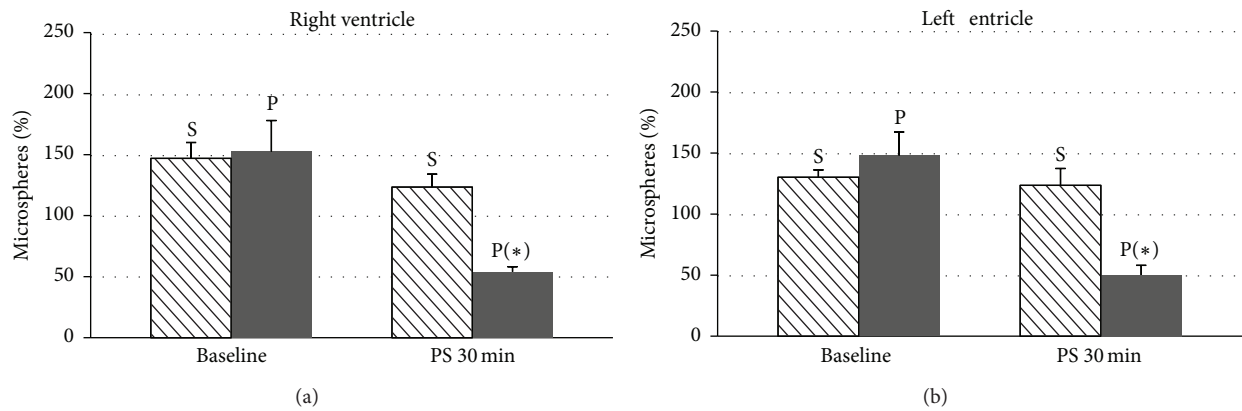


Figure 3: Data are expressed as the mean \pm standard error of the mean. Blood flow in the right ventricle (a) and left ventricle (b) of pigs with a ventricular assist device in both groups, sevoflurane (S) and propofol (P), at baseline and after 30 minutes of partial support. Statistically significant differences are shown: * $P < 0.05$ versus sevoflurane.

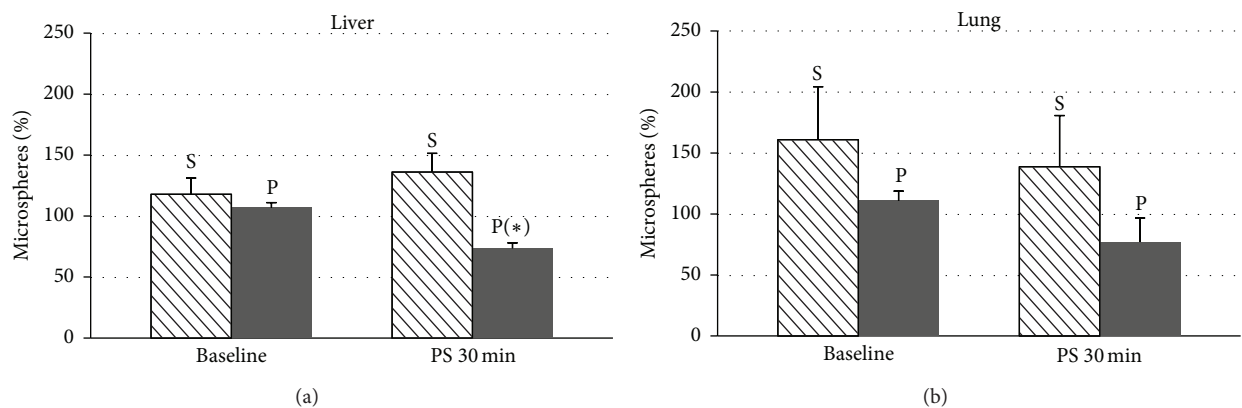


Figure 4: Data are expressed as the mean \pm standard error of the mean. Blood flow in the liver (a) and lung (b) of pigs with a ventricular assist device in both groups, sevoflurane (S) and propofol (P), at baseline and after 30 minutes of partial support. Statistically significant differences are shown: * $P < 0.05$ versus sevoflurane.

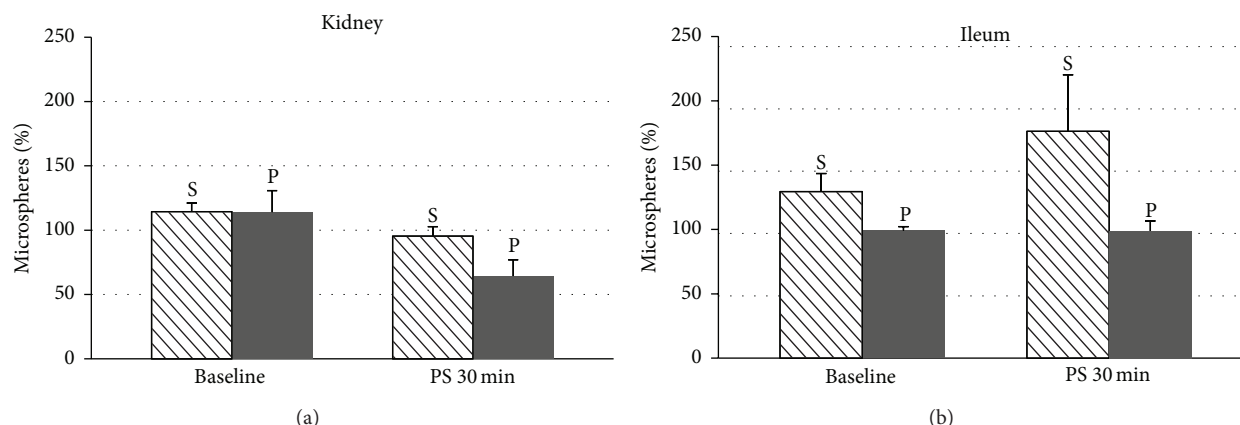


Figure 5: Data are expressed as the mean \pm standard error of the mean. Blood flow in the kidney (a) and ileum (b) of pigs with a ventricular assist device in both groups, sevoflurane (S) and propofol (P), at baseline and after 30 minutes of partial support.

4. Discussion

The results obtained show that, compared with propofol, anesthesia with sevoflurane increases blood flow in the brain, liver, and heart tissue after implantation of an LVAD under conditions of partial support in a porcine model. In addition, increased levels of serum markers of cellular injury in LVAD were observed with propofol. To our knowledge, this is the first study to demonstrate a beneficial effect of sevoflurane compared with propofol on organ blood flow in a Biomedicus 540 centrifugal pump in a porcine model. The findings justify further investigation to determine whether sevoflurane modifies organ blood flow in clinical settings.

The number of patients diagnosed with advanced heart failure is increasing worldwide, and LVAD is a pivotal treatment option for end-stage heart failure [21]. Because complications in the use of LVAD (multiple organ failure, right ventricular failure, neurological dysfunction, and arrhythmias) have been reported [22, 23], anesthesia and perioperative management of these critically compromised patients requires extensive monitoring, special anesthetic management with appropriate drugs, and expert postoperative care [24, 25].

4.1. Effect of Anesthetics on Organ Blood Flow. Several studies have reported changes in organ blood flow in response to the administration of volatile anesthetics and propofol [11–13, 26–28], although this effect has not been analyzed during implantation of an LVAD. Sevoflurane and propofol are frequently used as maintenance anesthetics during placement of an LVAD [29]. Some authors have associated reduced cerebral blood flow with both drugs [12]; however, we only found greater cerebral blood flow in sevoflurane-anesthetized animals with an LVAD. Patients with LVAD are associated with neurologic events. The most common causes are thromboembolism and hemorrhagic stroke and less frequent causes are ischemia due to low perfusion and air embolism [30]. However, we are not sure that a higher flow reduces the occurrence of ischemia due to air embolism. According to our results, sevoflurane could be a good option

to lower the incidence of ischemia due to low perfusion in LVAD-supported patients.

The results of some studies support cardiac and hepatic protective effects of sevoflurane with respect to propofol after coronary artery surgery in humans [14, 16]. Our results also support the beneficial effect of sevoflurane compared with propofol on the heart and liver in LVAD. However, no differences were observed with sevoflurane compared with propofol for blood flow in other organs (lung, kidney, and intestine). The different blood flow response to sevoflurane could be explained by its dose-dependent effect [26–28].

Propofol and sevoflurane are used during cardiac surgery. Propofol exerts cardioprotective effects by different mechanisms: in the isolated heart, it attenuates metabolic changes induced by exogenously applied hydrogen peroxide [31], reduces infarct size by inhibition of GSK-3 β activity (propofol induces cardiac preconditioning) [32], and attenuates ischemia-reperfusion injury mediated through increase in nitric oxide synthase activity and NO production (cardiac function and coronary flow are improved with propofol) [33, 34]. In our study there were no differences in NO between both groups: sevoflurane and propofol. Propofol attenuates the changes in myocardial tissue levels of adenine nucleotides and lactate during ischemia, reduces troponin I release on reperfusion after cardioplegic arrest in cardiopulmonary bypass in a model porcine [35], and shows antiarrhythmic effect during myocardial ischemia in rats [36]. However, cardiopulmonary bypass (CPB) is known to alter the plasma propofol concentrations (hemodilution, hypotension, hypothermia, isolation of the lungs from the circulation, and possible sequestration of drugs in the bypass circuit affect drugs plasma concentrations) [37].

Sevoflurane also induces preconditioning and attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via caveolin-3-dependent cyclooxygenase-2 inhibition, AMP-activated protein kinase, and antioxidative effects in experimental studies [38–40]. Clinical studies show that sevoflurane provides cardioprotection in patients undergoing coronary artery bypass graft (CABG) [41], and there is some data that shows that troponin T levels after off-pump CABG were lower in

Table 1: Markers of tissue injury and nitric oxide in both groups (propofol and sevoflurane) at baseline and 30 minutes after implantation of a left ventricular assist device.

	Propofol <i>n</i> = 5	Sevoflurane <i>n</i> = 5	<i>P</i> values
ALT (U/L)			
Baseline	29 ± 2	25 ± 2	0.221
PS 30'	29 ± 2	23 ± 2	0.048*
AST (U/L)			
Baseline	50 ± 10	35 ± 3	0.116
PS 30'	94 ± 46	44 ± 3	0.358
Bilirubin (mg/dL)			
Baseline	0.25 ± 0.06	0.13 ± 0.02	0.081
PS 30'	0.24 ± 0.02	0.12 ± 0.04	0.028*
GGT (U/L)			
Baseline	63 ± 12	55 ± 8	0.584
PS 30'	62 ± 22	47 ± 8	0.496
AP (U/L)			
Baseline	82 ± 8	72 ± 8	0.428
PS 30'	89 ± 12	79 ± 7	0.507
LDH (U/L)			
Baseline	330 ± 19	331 ± 13	0.943
PS 30'	374 ± 18	347 ± 27	0.420
Creatinine (mg/dL)			
Baseline	0.44 ± 0.03	0.57 ± 0.06	0.085
PS 30'	0.45 ± 0.03	0.47 ± 0.03	0.596
Urea (mg/dL)			
Baseline	27.2 ± 2.2	22.2 ± 0.9	0.059
PS 30'	28.2 ± 2.6	22.2 ± 1.2	0.053
Lactic acid			
Baseline	1.5 ± 0.5	1.1 ± 0.2	0.453
PS 30'	1.5 ± 0.3	1.2 ± 0.2	0.434
NO (μM)			
Baseline	418 ± 47	691 ± 47	0.056
PS 30'	280 ± 92	478 ± 92	0.270

Data are expressed as the mean ± standard error of the mean. ALT: alanine transaminase; AST: aspartate aminotransferase; GGT: gamma-glutamyl transpeptidase; AP: alkaline phosphatase (AP); LDH: lactate dehydrogenase; NO: nitric oxide; PS: partial support. Statistically significant differences are shown. * *P* < 0.05 propofol versus sevoflurane.

patients receiving sevoflurane compared to propofol [42]. In this context, cardioprotection by sevoflurane compared to propofol could also be superior in patients undergoing noncardiac surgery [43]. However, troponin T increased in patients undergoing repair of congenital heart defect with cardiopulmonary bypass anesthetized with propofol and sevoflurane [44]. In our study we did not use cardiopulmonary bypass (there was no ischemia/reperfusion) in LVAD implantation.

It is known that sevoflurane tends to cause vasodilatation cerebral, increases cerebral blood flow (CBF), and decreases cerebrovascular resistance [45]. However, propofol produces

Table 2: Hemodynamic parameters in both groups (propofol and sevoflurane) at baseline and 30 minutes after implantation of a left ventricular assist device.

	Propofol <i>n</i> = 5	Sevoflurane <i>n</i> = 5	<i>P</i> values
HR (beats/min)			
Baseline	95 ± 4	89 ± 9	0.546
PS 30'	101 ± 6	101 ± 6	0.964
AP _m (mmHg)			
Baseline	70 ± 3	65 ± 5	0.384
PS 30'	65 ± 8	74 ± 7	0.404
PAP _m (mmHg)			
Baseline	23 ± 2	25 ± 2	0.506
PS 30'	27 ± 1	33 ± 3	0.083
CVP (mmHg)			
Baseline	15 ± 1	15 ± 1	0.856
PS 30'	14 ± 3	16 ± 2	0.584
CPP (mmHg)			
Baseline	18 ± 1	18 ± 1	0.471
PS 30'	15 ± 0.5	19 ± 1	0.052
SVRI			
Baseline	1583 ± 199	1368 ± 143	0.450
PS 30'	1128 ± 173	1433 ± 234	0.351
PVRI			
Baseline	171 ± 65	159 ± 32	0.877
PS 30'	217 ± 37	339 ± 85	0.269
CO (L/min)			
Baseline	2.4 ± 0.3	3 ± 0.3	0.185
PS 30'	2.5 ± 0.4	3.1 ± 0.4	0.347
SvO ₂ (%)			
Baseline	77 ± 4	82 ± 3	0.429
PS 30'	82 ± 1	89 ± 3	0.150
T (°C)			
Baseline	35.1 ± 0.2	35.9 ± 0.3	0.080
PS 30'	33.9 ± 0.4	34.6 ± 0.4	0.332

Data are expressed as the mean ± standard error of the mean. HR: heart rate; AP_m: mean arterial blood pressure; PAP_m: pulmonary artery mean pressure; CVP: central venous pressure; CPP: pulmonary capillary wedge pressure; SVRI: systemic vascular resistance index; PVRI: pulmonary vascular resistance index; CO: continuous cardiac output; SvO₂: mixed venous oxygen saturation; T: temperature; PS: partial support.

cerebral vasoconstriction indirectly by reducing cerebral metabolism and causes a decrease in CBF that is well matched to cerebral metabolism [46]. Regarding why in our study sevoflurane increases CBF, Kaisti et al. [12] confirmed that CBF is lower with propofol than with sevoflurane.

4.2. *Effect of Anesthetics on Markers of Tissue Injury.* The objective of a VAD is to maintain adequate organ perfusion [2]. However, liver dysfunction has been observed despite adequate hemodynamic support with an LVAD [47]. Some

Table 3: Hematologic parameters and blood gas analysis in both groups (propofol and sevoflurane) at baseline and 30 minutes after implantation of a left ventricular assist device.

	Propofol <i>n</i> = 5	Sevoflurane <i>n</i> = 5	<i>P</i> values
pH			
Baseline	7.4 ± 0.03	7.4 ± 0.02	0.314
PS 30'	7.3 ± 0.03	7.4 ± 0.02	0.583
PO ₂ (mmHg)			
Baseline	503 ± 24	425 ± 42	0.147
PS 30'	492 ± 43	483 ± 25	0.867
PCO ₂ (mmHg)			
Baseline	35 ± 2	38 ± 2	0.428
PS 30'	38 ± 3	42 ± 3	0.322
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)			
Baseline	22 ± 1	26 ± 1	0.073
PS 30'	21 ± 1	24 ± 1	0.052
Hb (g/dL)			
Baseline	7.0 ± 0.1	7.4 ± 0.4	0.337
PS 30'	8.0 ± 0.5	8.3 ± 0.7	0.730
Hct (%)			
Baseline	19.7 ± 0.3	21.9 ± 1.2	0.148
PS 30'	22.5 ± 1.4	24.5 ± 2.0	0.452

Data are expressed as the mean ± standard error of the mean. PO₂: partial pressure of oxygen; PCO₂: partial pressure of carbon dioxide; HCO₃⁻: bicarbonate; Hb: hemoglobin; Hct: hematocrit; PS: partial support.

authors have reported hyperbilirubinemia in patients following implantation of an LVAD by hepatic sinusoid endothelial dysfunction [48] or cardiac congestion [49]. In our study, total bilirubin was higher in propofol-anesthetized animals than in sevoflurane-anesthetized animals; this finding was consistent with reduced blood flow in the liver and heart with respect to sevoflurane-anesthetized pigs.

Bernard et al. [50] found a portal blood flow decreased at both 1.2 and 2 MAC sevoflurane, whereas an increase in hepatic arterial blood flow was recorded at 2 MAC. These findings could explain why sevoflurane increases hepatic blood flow in our study.

4.3. Benefit of the Results for the Clinics. In our study, the use of sevoflurane leads to better outcomes after LVAD implantation by optimizing blood flow in the heart, brain, and liver. Although the necessary time to place an LVAD is short, the use of volatile anesthetic in cardiac surgery potentially reduces long-term cardiovascular complications and mortality [51]. Furthermore, intraoperative and postoperative sevoflurane administration in patients undergoing off-pump CABG could improve the cardioprotective effect compared with patients who received sevoflurane only in the intraoperative period [42]. It is possible because there is a disposable delivery system (AnaConDa) that is designed for halogenated sedation of patients in ICU [42]. LVAD, biventricular assist device (BIVAD), and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) are associated with

a high incidence of complications (bleeding and tamponade requiring reexploration, right ventricular failure, respiratory failure, acute respiratory distress syndrome and pulmonary edema, neurologic complications, renal and hepatic failure, and infection) [5], and patients with complications are likely to require sedation and mechanical ventilation for a longer time period in ICU [52]. The patients could benefit from the sevoflurane effect over organs flow not only during the intraoperative, but also during the postoperative recovery period in the ICU.

4.4. Study Limitations. The present study is subject to a series of limitations. First, the LVAD is designed to be used in patients with heart failure; therefore, our results may not be directly applicable in clinical practice, because we used a healthy heart, as described elsewhere [53, 54]. This limitation should be addressed in an animal cardiogenic shock model. Second, since we studied the short-term effects of anesthetics (propofol and sevoflurane) in animals with an LVAD, the long-term effects of these drugs on organ blood flow warrant further investigation. Third, the effects of inhaled anesthetics [26–28, 55] and the intravenous anesthesia (propofol, opioids) [56, 57] may be dose-dependent. The concentration of sevoflurane we used represents approximately 1 minimum alveolar concentration, which is similar to the concentration used in other studies that show beneficial effects in a model of ischemia-reperfusion after thoracic-aortic occlusion in pigs [58].

We found that sevoflurane could be superior to propofol with respect to blood flow in the brain, liver, and heart tissue in a porcine model with LVAD. These findings may have significant clinical implications for anesthesiologists regarding the choice of sevoflurane in patients with an LVAD.

Conflict of Interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Acknowledgment

This work was supported by FIS (PI08/1480).

References

- [1] S. R. Wilson, M. M. Givertz, G. C. Stewart, and G. H. Mudge Jr., "Ventricular assist devices the challenges of outpatient management," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 54, no. 18, pp. 1647–1659, 2009.
- [2] M. E. Stone, "Current status of mechanical circulatory assistance," *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, vol. 11, no. 3, pp. 185–204, 2007.
- [3] G. S. Francis, B. H. Greenberg, D. T. Hsu et al., "ACCF/AHA/ACP/HFSA/ISHLT 2010 clinical competence statement on management of patients with advanced heart failure and cardiac transplant: a report of the ACCF/AHA/ACP task force on clinical competence and training," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 56, no. 5, pp. 424–453, 2010.

- [4] J. Stehlik, L. B. Edwards, A. Y. Kucheryavaya et al., "The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-seventh official adult heart transplant report—2010," *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, vol. 29, no. 10, pp. 1089–1108, 2010.
- [5] S. J. Allen and D. Sidebotham, "Postoperative care and complications after ventricular assist device implantation," *Best Practice & Research: Clinical Anaesthesiology*, vol. 26, no. 2, pp. 231–246, 2012.
- [6] F. Kerbaul, F. Collart, M. Bonnet, J. Villacorta, C. Guidon, and F. Gouin, "Perioperative management of ventricular assist devices," *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation*, vol. 22, no. 7, pp. 609–628, 2003.
- [7] A. Sezai, M. Shiono, Y. Orime et al., "Renal circulation and cellular metabolism during left ventricular assisted circulation: comparison study of pulsatile and nonpulsatile assists," *Artificial Organs*, vol. 21, no. 7, pp. 830–835, 1997.
- [8] S. Saito, S. Westaby, D. Piggot et al., "End-organ function during chronic nonpulsatile circulation," *The Annals of Thoracic Surgery*, vol. 74, no. 4, pp. 1080–1085, 2002.
- [9] E. Tuzun, K. Eya, H. K. Chee et al., "Myocardial hemodynamics, physiology, and perfusion with an axial flow left ventricular assist device in the calf," *ASAIO Journal*, vol. 50, no. 1, pp. 47–53, 2004.
- [10] W. J. Tranquilli, M. Manohar, C. M. Parks, J. C. Thurmon, M. C. Theodorakis, and G. J. Benson, "Systemic and regional blood flow distribution in unanesthetized swine and swine anesthetized with halothane + nitrous oxide, halothane, or enflurane," *Anesthesiology*, vol. 56, no. 5, pp. 369–379, 1982.
- [11] A. Holmström and J. Åkeson, "Cerebral blood flow at 0.5 and 1.0 minimal alveolar concentrations of desflurane or sevoflurane compared with isoflurane in normoventilated pigs," *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, vol. 15, no. 2, pp. 90–97, 2003.
- [12] K. K. Kaisti, J. W. Långsjö, S. Aalto et al., "Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption and blood volume in humans," *Anesthesiology*, vol. 99, no. 3, pp. 603–613, 2003.
- [13] A. Conti, D. G. Iacopino, V. Fodale, S. Micalizzi, O. Penna, and L. B. Santamaria, "Cerebral haemodynamic changes during propofol-remifentanyl or sevoflurane anaesthesia: transcranial Doppler study under bispectral index monitoring," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 97, no. 3, pp. 333–339, 2006.
- [14] P. F. Conzen, S. Fischer, C. Detter, and K. Peter, "Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery," *Anesthesiology*, vol. 99, no. 4, pp. 826–833, 2003.
- [15] S. G. De Hert, P. J. Van Der Linden, S. Cromheecke et al., "Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration," *Anesthesiology*, vol. 101, no. 2, pp. 299–310, 2004.
- [16] S. Lørsomradee, S. Cromheecke, S. Lørsomradee, and S. G. de Hert, "Effects of sevoflurane on biomechanical markers of hepatic and renal dysfunction after coronary artery surgery," *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, vol. 20, no. 5, pp. 684–690, 2006.
- [17] P. Sánchez-Conde, J. M. Rodríguez-López, J. L. Nicolás et al., "The comparative abilities of propofol and sevoflurane to modulate inflammation and oxidative stress in the kidney after aortic cross-clamping," *Anesthesia and Analgesia*, vol. 106, no. 2, pp. 371–378, 2008.
- [18] B. Quintana-Villamandos, G. J. Rodríguez-Bernal, R. Pérez-Caballero et al., "Severe hypoxaemia with a left ventricular assist device in a minipig model with an undiagnosed congenital cardiac disease," *Laboratory Animals*, vol. 46, no. 1, pp. 77–80, 2012.
- [19] F. W. Prinzen and J. B. Bassingthwaite, "Blood flow distributions by microsphere deposition methods," *Cardiovascular Research*, vol. 45, no. 1, pp. 13–21, 2000.
- [20] G. J. Rodríguez-Bernal, J. J. Sánchez-Hernández, P. Morillas et al., "Effects of ventricular assist devices on cerebral blood flow: comparison of pulsatile-flow and continuous-flow devices," *Experimental and Clinical Cardiology*, vol. 20, no. 1, pp. 1615–1625, 2014.
- [21] J. Garbade, H. B. Bittner, M. J. Barten, and F.-W. Mohr, "Current trends in implantable left ventricular assist devices," *Cardiology Research and Practice*, vol. 2011, Article ID 290561, 2011.
- [22] M. Jessup and I. J. Núñez-Gil, "Insuficiencia cardíaca y asistencias ventriculares: nuevas respuestas para antiguas preguntas," *Revista Española de Cardiología*, vol. 61, no. 12, pp. 1231–1235, 2008.
- [23] S. A. S. Von Ruden, M. A. Murray, J. L. Grice, A. K. Proebstle, and K. J. Kopacek, "The pharmacotherapy implications of ventricular assist device in the patient with end-stage heart failure," *Journal of Pharmacy Practice*, vol. 25, no. 2, pp. 232–249, 2012.
- [24] B. Mets, "Anesthesia for left ventricular assist device placement," *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, vol. 14, no. 3, pp. 316–326, 2000.
- [25] M. Feussner, C. Mukherjee, J. Garbade, and J. Ender, "Anesthesia for patients undergoing ventricular assist-device implantation," *Best Practice & Research: Clinical Anaesthesiology*, vol. 26, no. 2, pp. 167–177, 2012.
- [26] M. Manohar and C. M. Parks, "Porcine systemic and regional organ blood flow during 1.0 and 1.5 minimum alveolar concentrations of sevoflurane anesthesia without and with 50% nitrous oxide," *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 231, no. 3, pp. 640–648, 1984.
- [27] P. F. Conzen, B. Vollmar, H. Habazettl, E. J. Frink, K. Peter, and K. Messmer, "Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats," *Anesthesia and Analgesia*, vol. 74, no. 1, pp. 79–88, 1992.
- [28] M. W. Crawford, J. Lerman, M. Pilato, H. Orrego, V. Saldivia, and F. J. Carmichael, "Haemodynamic and organ blood flow responses to sevoflurane during spontaneous ventilation in the rat: a dose-response study," *Canadian Journal of Anaesthesia*, vol. 39, no. 3, pp. 270–276, 1992.
- [29] S. Kocabas, F. Z. Askar, T. Yagdi, C. Engin, and M. Ozbaran, "Anesthesia for ventricular assist device placement in pediatric patients: experience from a single center," *Transplantation Proceedings*, vol. 45, no. 3, pp. 1009–1012, 2013.
- [30] M. S. Slaughter, M. A. Sobieski, C. Gallagher, M. Dia, and M. A. Silver, "Low incidence of neurologic events during long-term support with the HeartMate XVE left ventricular assist device," *Texas Heart Institute Journal*, vol. 35, no. 3, pp. 245–249, 2008.
- [31] N. Kokita and A. Hara, "Propofol attenuates hydrogen peroxide-induced mechanical and metabolic derangements in the isolated rat heart," *Anesthesiology*, vol. 84, no. 1, pp. 117–127, 1996.
- [32] N. Kamada, N. Kanaya, N. Hirata, S. Kimura, and A. Namiki, "Cardioprotective effects of propofol in isolated ischemia-reperfused guinea pig hearts: role of KATP channels and GSK-3 β ," *Canadian Journal of Anaesthesia*, vol. 55, no. 9, pp. 595–605, 2008.

- [33] S.-H. Ko, C.-W. Yu, S.-K. Lee et al., "Propofol attenuates ischemia-reperfusion injury in the isolated rat heart," *Anesthesia and Analgesia*, vol. 85, no. 4, pp. 719–724, 1997.
- [34] H.-Y. Sun, F.-S. Xue, Y.-C. Xu et al., "Propofol improves cardiac functional recovery after ischemia-reperfusion by upregulating nitric oxide synthase activity in the isolated rat hearts," *Chinese Medical Journal*, vol. 122, no. 24, pp. 3048–3054, 2009.
- [35] K. H. H. Lim, A. P. Halestrap, G. D. Angelini, and M.-S. Suleiman, "Propofol is cardioprotective in a clinically relevant model of normothermic blood cardioplegic arrest and cardiopulmonary bypass," *Experimental Biology and Medicine*, vol. 230, no. 6, pp. 413–420, 2005.
- [36] N. Hirata, N. Kanaya, N. Kamada, S. Kimura, and A. Namiki, "Differential effects of propofol and sevoflurane on ischemia-induced ventricular arrhythmias and phosphorylated connexin 43 protein in rats," *Anesthesiology*, vol. 110, no. 1, pp. 50–57, 2009.
- [37] R. A. G. Barbosa, S. R. C. J. Santos, P. F. White et al., "Effects of cardiopulmonary bypass on propofol pharmacokinetics and bispectral index during coronary surgery," *Clinics*, vol. 64, no. 3, pp. 215–221, 2009.
- [38] J. Zhao, F. Wang, Y. Zhang et al., "Sevoflurane preconditioning attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via caveolin-3-dependent cyclooxygenase-2 inhibition," *Circulation*, vol. 128, supplement 1, no. 11, pp. S121–S129, 2013.
- [39] M. Shiomi, M. Miyamae, G. Takemura et al., "Induction of autophagy restores the loss of sevoflurane cardiac preconditioning seen with prolonged ischemic insult," *European Journal of Pharmacology*, vol. 724, pp. 58–66, 2014.
- [40] C. Zhou, H. Li, Y. Yao, and L. Li, "Delayed remote ischemic preconditioning produces an additive cardioprotection to sevoflurane postconditioning through an enhanced heme oxygenase 1 level partly via nuclear factor erythroid 2-related factor 2 nuclear translocation," *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, vol. 19, no. 6, pp. 558–566, 2014.
- [41] M. Zaugg, E. Lucchinetti, S. Behmanesh, and A. S. Clanachan, "Anesthetic cardioprotection in clinical practice from proof-of-concept to clinical applications," *Current Pharmaceutical Design*, vol. 20, no. 36, pp. 5706–5726, 2014.
- [42] J. L. G. Orriach, M. G. Ortega, M. R. Aliaga, P. Iglesias, M. R. Navarro, and J. C. Mañas, "Prolonged sevoflurane administration in the off-pump coronary artery bypass graft surgery: beneficial effects," *Journal of Critical Care*, vol. 28, no. 5, pp. 879.e13–879.e18, 2013.
- [43] M. Zaugg and E. Lucchinetti, "Sevoflurane-compared with propofol-based anesthesia reduces the need for inotropic support in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: evidence of cardioprotection by volatile anesthetics in noncardiac surgery," *Anesthesiology*, vol. 120, no. 5, pp. 1289–1290, 2014.
- [44] I. Malagon, K. Hogenbirk, J. van Pelt, M. G. Hazekamp, and J. G. Bovill, "Effect of three different anaesthetic agents on the postoperative production of cardiac troponin T in paediatric cardiac surgery," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 94, no. 6, pp. 805–809, 2005.
- [45] H. Bundgaard, G. von Oettingen, K. M. Larsen et al., "Effects of sevoflurane on intracranial pressure, cerebral blood flow and cerebral metabolism: a dose-response study in patients subjected to craniotomy for cerebral tumours," *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 42, no. 6, pp. 621–627, 1998.
- [46] G. L. Ludbrook, E. Visco, and A. M. Lam, "Propofol: relation between brain concentrations, electroencephalogram, middle cerebral artery blood flow velocity, and cerebral oxygen extraction during induction of anesthesia," *Anesthesiology*, vol. 97, no. 6, pp. 1363–1370, 2002.
- [47] T. Masai, Y. Sawa, S. Ohtake et al., "Hepatic dysfunction after left ventricular mechanical assist in patients with end-stage heart failure: role of inflammatory response and hepatic microcirculation," *The Annals of Thoracic Surgery*, vol. 73, no. 2, pp. 549–555, 2002.
- [48] T. Yamaguchi, Y. Sawa, T. Masai et al., "Hepatic sinusoid endothelial dysfunction plays a role in hyperbilirubinemia in patients following implantation of an LVAD," *ASAIO Journal*, vol. 43, no. 5, pp. M449–M452, 1997.
- [49] L. W. Miller and K. Lietz, "Candidate selection for long-term left ventricular assist device therapy for refractory heart failure," *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, vol. 25, no. 7, pp. 756–764, 2006.
- [50] J.-M. Bernard, M.-F. Doursout, P. Wouters, C. J. Hartley, R. G. Merin, and J. E. Chelly, "Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dog," *Anesthesiology*, vol. 77, no. 3, pp. 541–545, 1992.
- [51] S. De Hert, D. Vlasselaers, R. Barbé et al., "A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery," *Anaesthesia*, vol. 64, no. 9, pp. 953–960, 2009.
- [52] M. J. S. Heath and M. L. Dickstein, "Perioperative management of the left ventricular assist device recipient," *Progress in Cardiovascular Diseases*, vol. 43, no. 1, pp. 47–54, 2000.
- [53] E. Tuzun, C. Narin, I. D. Gregoric, W. E. Cohn, and O. H. Frazier, "Ventricular assist device outflow-graft site: effect on myocardial blood flow," *Journal of Surgical Research*, vol. 171, no. 1, pp. 71–75, 2011.
- [54] T. Yamagishi, K. Oshima, Y. Hasegawa et al., "Cytokine induction by LVAD in the canine kidney," *The Journal of Cardiovascular Surgery*, vol. 42, no. 6, pp. 759–768, 2001.
- [55] I. Nasu, N. Yokoo, S. Takaoka et al., "The dose-dependent effects of isoflurane on outcome from severe forebrain ischemia in the rat," *Anesthesia and Analgesia*, vol. 103, no. 2, pp. 413–418, 2006.
- [56] S. Mathur, P. Farhangkhgoee, and M. Karmazyn, "Cardioprotective effects of propofol and sevoflurane in ischemic and reperfused rat hearts: role of K(ATP) channels and interaction with the sodium-hydrogen exchange inhibitor HOE 642 (cariporide)," *Anesthesiology*, vol. 91, no. 5, pp. 1349–1360, 1999.
- [57] Y. Zhang, M. G. Irwin, and T. M. Wong, "Remifentanyl preconditioning protects against ischemic injury in the intact rat heart," *Anesthesiology*, vol. 101, no. 4, pp. 918–923, 2004.
- [58] T. Annecke, J. C. Kubitz, S. Kahr et al., "Effects of sevoflurane and propofol on ischaemia-reperfusion injury after thoracic-aortic occlusion in pigs," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 98, no. 5, pp. 581–590, 2007.